

10/542323

PCT/JP 2004/000234

15. 1. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 1月17日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-010125  
[ST. 10/C]: [JP2003-010125]

REC'D 05 MAR 2004

WIPO

PCT

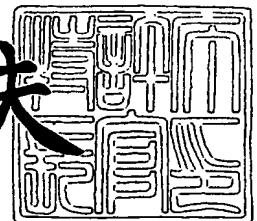
出 願 人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月19日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3010867

【書類名】 特許願

【整理番号】 B03006

【提出日】 平成15年 1月17日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D267/08

【発明者】

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 02446 マサチューセッツ州 ブ  
ルックリン 185 フリーマン・ストリート アパー  
ト443号室

【氏名】 三木 隆

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区竹の台5丁目15番7号

【氏名】 郡 正城

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002- 10623

【出願日】 平成14年 1月18日

【整理番号】 B02026

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

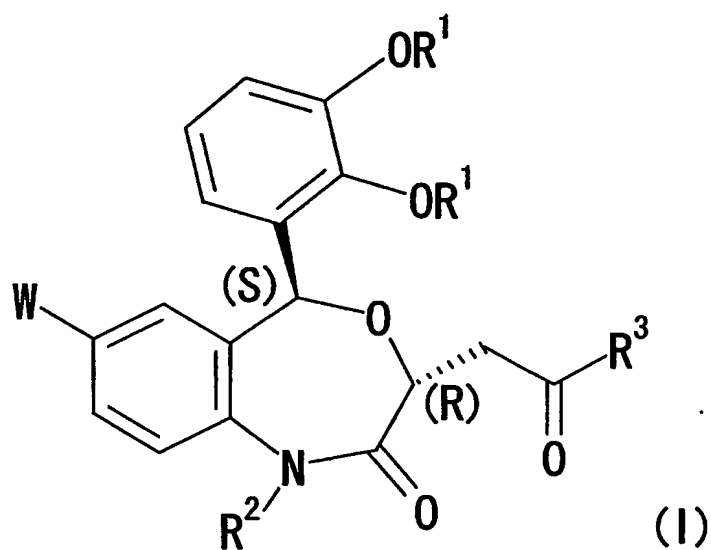
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンゾオキサゼピン化合物

【特許請求の範囲】

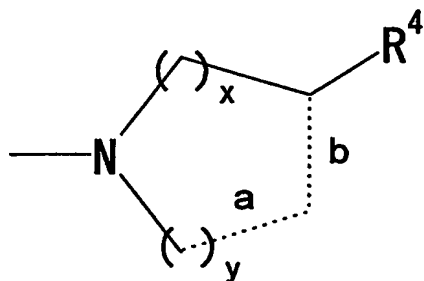
【請求項 1】 式

【化 1】



〔式中、Wはハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>はホルミル基および置換されていてもよい水酸基から選ばれる置換基 1 ないし 3 個で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、R<sup>3</sup>は式

【化 2】



〔式中、xは1、2または3の整数を示し、yは0、1または2の整数を示し、破線 a および b は何れか一方が二重結合を示し、他方は一重結合を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または式  $-(CH_2)_z-R^6$  〔式中、R<sup>6</sup>はエステル化されていて

もよいカルボキシル基を示し、 $z$ は0、1、2または3の整数を示す。)で表される基を示す。但し、破線  $a$  が二重結合のとき、 $y$ は0でない。)で表される基を示す。)で表される化合物またはその塩。

【請求項2】請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項3】 $W$ が塩素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 $R^1$ が $C_{1-4}$ アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項5】 $R^1$ がメチルである請求項1記載の化合物。

【請求項6】 $R^2$ が置換されていてもよい水酸基1ないし3個で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項7】 $R^2$ が置換されていてもよい水酸基1ないし3個で置換されていてもよい分枝状の $C_{3-6}$ アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項8】置換されていてもよい水酸基が置換されていてもよいアシル基で置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアルキル基で置換されていてもよい水酸基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】置換されていてもよいアシル基が(i)ハロゲン原子、アミノ、モノ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよびジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-20}$ アルキル-カルボニルまたは(ii)ハロゲン原子、アミノ、モノ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよびジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルである請求項8記載の化合物。

【請求項10】置換されていてもよいアルキル基がハロゲン原子、アミノ、モノ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよびジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルである請求項8記載の化合物。

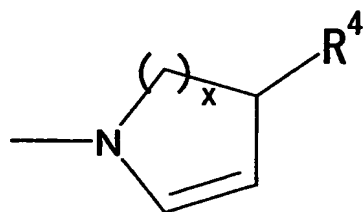
【請求項11】 $R^2$ が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、 $t$ -ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項12】 $R^2$ が2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロ

キシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルまたは3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピルである請求項1記載の化合物。

【請求項13】  $R^3$  が式

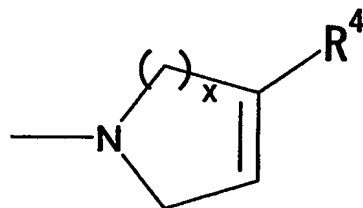
【化3】



〔式中、 $x$  は1、2または3の整数を示し、 $R^4$  は水素原子または式  $-(CH_2)_z-R^6$  〔式中、 $R^6$  はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 $z$  は0、1、2または3の整数を示す。〕で表される基を示す。〕で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項14】  $R^3$  が式

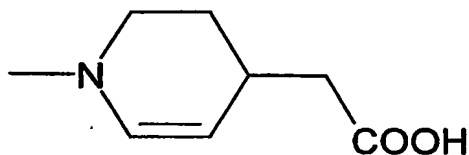
【化4】



〔式中、 $x$  は1、2または3の整数を示し、 $R^4$  は水素原子または式  $-(CH_2)_z-R^6$  〔式中、 $R^6$  はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 $z$  は0、1、2または3の整数を示す。〕で表される基を示す。〕で表される基である請求項1記載の化合物。

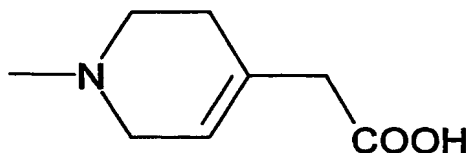
【請求項15】  $R^3$  が式

【化5】



または

【化6】



で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項16】  $R^4$  が  $-(CH_2)_z-COOH$  [式中、 $z$  は0、1、2または3の整数を示す。] である請求項1記載の化合物。

【請求項17】 1-[[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) -1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-酢酸；

1-[[ (3R, 5S) -1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン；

1-[[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) -1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン；

1-[[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) -1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] -1

、2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸;

1-[[ (3R, 5S)-1-[3-(アセトキシ)-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸またはその塩。

【請求項18】請求項1または2記載の化合物を含有してなる医薬。

【請求項19】スクアレン合成酵素阻害剤である請求項18記載の医薬。

【請求項20】トリグリセライド低下剤である請求項18記載の医薬。

【請求項21】脂質低下剤である請求項18記載の医薬。

【請求項22】高脂血症の予防治療剤である請求項18記載の医薬。

【請求項23】高密度リポタンパク-コレステロール上昇剤である請求項18記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高脂血症等の予防治療に有用なスクアレン合成酵素阻害作用、コレステロール低下作用及びトリグリセライド低下作用を有する新規なベンゾオキサゼピン化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

血清脂質濃度の異常増加を高脂質血症 (hyperlipidemia) または高脂血症 (hyperlipemia) と呼ぶ。血清脂質にはコレステロール (コレステロールエステル、遊離コレステロール)、リン脂質 (レシチン、スフィンゴミエリンなど)、トリグリセライド (中性脂肪)、遊離脂肪酸、その他のステロール類などがあるが、とくに臨床的に問題となるのは、コレステロール、トリグリセライドの増加である (非特許文献1 参照)。

血中コレステロール値を低下させる薬剤としては、コレステラミン (Cholestyramine)、コレステポール (Colestipol) 等の胆汁酸を捕捉してその吸収を阻害するもの (例、特許文献1)、メリナミド (Meli



namide) 等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル移転酵素 (ACAT) を阻害してコレステロールの腸管吸収を抑制するもの等の他、コレステロールの生合成を抑制する薬剤がある。コレステロール生合成抑制薬剤として、特に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA (HMG-CoA) 還元酵素を阻害するロバスタチン (Lovastatin) (特許文献2)、シンバスタチン (Simvastatin) (特許文献3)、プラバスタチン (Pravastatin) (特許文献4) 等が医薬に供されている。

またトリグリセライド低下剤としては、フィブリン酸系化合物、例えば、クロフィブラート (特許文献5)、フェノフィブラート (特許文献6) などが医薬に供されている。

一方、スクアレン合成酵素を阻害することによるコレステロールの生合成阻害作用を有する化合物としては、非特許文献2、特許文献7～21に開示されている。

#### 【0003】

##### 【特許文献1】

米国特許第4027009号明細書

##### 【特許文献2】

米国特許第4231938号明細書

##### 【特許文献3】

米国特許第4444784号明細書

##### 【特許文献4】

米国特許第4346227号明細書

##### 【特許文献5】

英国特許第860303号明細書

##### 【特許文献6】

独国特許発明第2250327号明細書

##### 【特許文献7】

特開平1-213288号公報

##### 【特許文献8】

特開平 2-101088 号公報

【特許文献 9】

特開平 2-235820 号公報

【特許文献 10】

特開平 2-235821 号公報

【特許文献 11】

特開平 3-20226 号公報

【特許文献 12】

特開平 3-68591 号公報

【特許文献 13】

特開平 3-148288 号公報

【特許文献 14】

米国特許第 5019390 号明細書

【特許文献 15】

米国特許第 5135935 号明細書

【特許文献 16】

米国特許第 5726306 号明細書

【特許文献 17】

米国特許第 5698691 号明細書

【特許文献 18】

欧州特許第 0645377 号明細書

【特許文献 19】

国際公開第 92/15579 号パンフレット

【特許文献 20】

国際公開第 93/09115 号パンフレット

【特許文献 21】

国際公開第 97/10224 号パンフレット

【非特許文献 1】

「コモン・ディゼイズ・シリーズ (COMMON DISEASE SERIES) , No.

19 高脂血症 中村治雄編集 1991年10月10日発行南江堂

【非特許文献2】

「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 1988年, 第31巻, p. 1869-1871」

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

血清脂質濃度の適切なコントロールは、虚血性心疾患、脳梗塞などに代表される動脈硬化に関連した諸疾患の予防または治療に極めて重要である。また、高トリグリセライド血症は、膵障害を併発すると考えられる。HMG-CoA還元酵素阻害剤によりHMG-CoA還元酵素を阻害するとコレステロールの生合成以外に、ユビキノン、ドリコールやヘムAの様な、その他の生体に必要な成分の生合成も阻害されるため、それらに起因する副作用が懸念される。また、トリグリセライド低下剤とスタチン系化合物との併用は肝毒性のため禁忌となっている。一方、スクアレン合成酵素は、コレステロール生合成経路の必須段階に関与する酵素である。この酵素は、2分子のファルネシルピロリン酸の還元二量化を触媒してスクアレンを形成する酵素である。

このような状況下、本発明は、より安全で、かつより強力なスクアレン合成酵素阻害作用（コレステロール低下作用）、トリグリセライド低下作用等の脂質低下作用を有し、高脂血症の予防治療等の医薬として有用な化合物の提供を目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

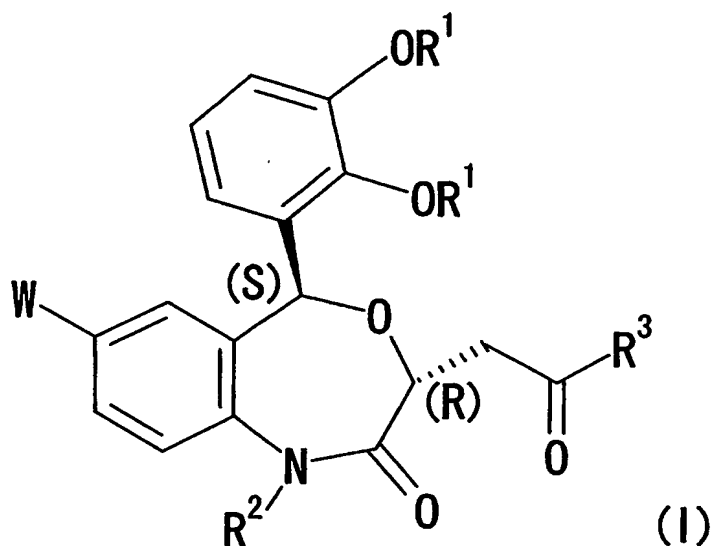
本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、3位に特定の置換基を有する化学構造を特徴とする4, 1-ベンゾオキサゼピン化合物を初めて合成し、この化合物が予想外にも該特異な化学構造に基づいて優れた脂質低下作用等の医薬作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明は、

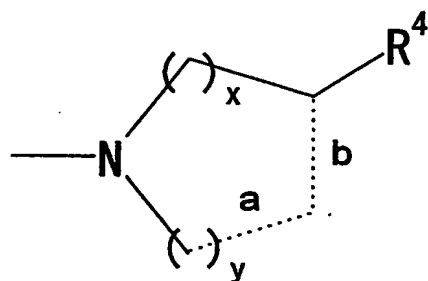
(1) 式

## 【化7】



〔式中、Wはハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>はホルミル基および置換されていてもよい水酸基から選ばれる置換基1ないし3個で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、R<sup>3</sup>は式

## 【化8】



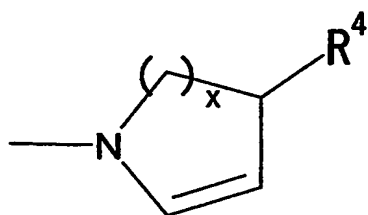
〔式中、xは1、2または3の整数を示し、yは0、1または2の整数を示し、破線aおよびbは何れか一方が二重結合を示し、他方は一重結合を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または式  $-(CH_2)_z-R^6$ 〔式中、R<sup>6</sup>はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、zは0、1、2または3の整数を示す。〕で表される基を示す。但し、破線aが二重結合のとき、yは0でない。〕で表される基を示す。〕で表される化合物またはその塩；

(2) 前記(1)記載の化合物のプロドラッグ；

- (3) Wが塩素原子である前記(1)記載の化合物；
- (4) R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>—4アルキルである前記(1)記載の化合物；
- (5) R<sup>1</sup>がメチルである前記(1)記載の化合物；
- (6) R<sup>2</sup>が置換されていてもよい水酸基1ないし3個で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキルである前記(1)記載の化合物；
- (7) R<sup>2</sup>が置換されていてもよい水酸基1ないし3個で置換されていてもよい分枝状のC<sub>3</sub>—6アルキルである前記(1)記載の化合物；
- (8) 置換されていてもよい水酸基が置換されていてもよいアシル基で置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアルキル基で置換されていてもよい水酸基である前記(1)記載の化合物；
- (9) 置換されていてもよいアシル基が(i)ハロゲン原子、アミノ、モノ—C<sub>1</sub>—4アルキルアミノおよびジ—C<sub>1</sub>—4アルキルアミノから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—20アルキル—カルボニルまたは(ii)ハロゲン原子、アミノ、モノ—C<sub>1</sub>—4アルキルアミノおよびジ—C<sub>1</sub>—4アルキルアミノから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ—カルボニルである前記(8)記載の化合物；
- (10) 置換されていてもよいアルキル基がハロゲン原子、アミノ、モノ—C<sub>1</sub>—4アルキルアミノおよびジ—C<sub>1</sub>—4アルキルアミノから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキルである前記(8)記載の化合物；
- (11) R<sup>2</sup>が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、t-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>—6アルキルである前記(1)記載の化合物；
- (12) R<sup>2</sup>が2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルまたは3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピルである前記(1)記載の化合物；

(13)  $R^3$  が式

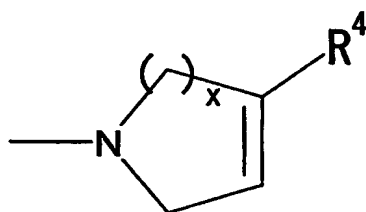
【化9】



〔式中、 $x$  は 1、2 または 3 の整数を示し、 $R^4$  は水素原子または式  $-(CH_2)_z-R^6$  〔式中、 $R^6$  はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 $z$  は 0、1、2 または 3 の整数を示す。〕で表される基を示す。〕で表される基である前記 (1) 記載の化合物；

(14)  $R^3$  が式

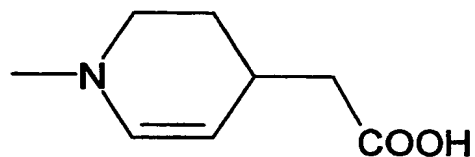
【化10】



〔式中、 $x$  は 1、2 または 3 の整数を示し、 $R^4$  は水素原子または式  $-(CH_2)_z-R^6$  〔式中、 $R^6$  はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 $z$  は 0、1、2 または 3 の整数を示す。〕で表される基を示す。〕で表される基である前記 (1) 記載の化合物；

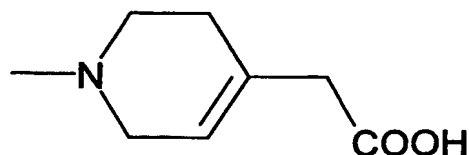
(15)  $R^3$  が式

【化11】



または

## 【化12】



で表される基である前記(1)記載の化合物；

(16)  $R^4$ が $-(CH_2)_z-COOH$ 〔式中、 $z$ は0、1、2または3の整数を示す。〕である前記(1)記載の化合物；

(17) 1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-酢酸；

1-[[ (3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン；

1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン；

1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸；

1-[[ (3R, 5S)-1-[3-(アセトキシ)-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸またはその塩；

(18) 前記(1)または(2)記載の化合物を含有してなる医薬；

- (19) スクアレン合成酵素阻害剤である前記(18)記載の医薬;
- (20) トリグリセライド低下剤である前記(18)記載の医薬;
- (21) 脂質低下剤である前記(18)記載の医薬;
- (22) 高脂血症の予防治療剤である前記(18)記載の医薬;
- (23) 高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤である前記(18)記載の医薬;
- (24) 前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるスクアレン合成酵素の阻害方法;
- (25) スクアレン合成酵素阻害剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用;などに関する。

#### 【0007】

上記式(I)中、Wで示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、なかでも、塩素原子などが好ましく用いられる。

上記式(I)中、R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどのC<sub>1</sub>-4アルキルなどが挙げられ、なかでも、メチルなどが好ましく用いられる。

上記式(I)中、R<sup>2</sup>で示される「ホルミル基および置換されていてもよい水酸基から選ばれる置換基1ないし3個で置換されていてもよい低級アルキル基」における「低級アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどのC<sub>1</sub>-6アルキルなどが挙げられ、なかでも、C<sub>3</sub>-6アルキルなどが好ましく、とりわけ、イソブチル、ネオペンチル等のC<sub>4</sub>-5アルキルなどが好ましく、特に、ネオペンチルが好ましく用いられる。

該「低級アルキル基」は、置換可能な位置に1~3個の「ホルミル基」および「置換されていてもよい水酸基」で置換されていてもよい。



R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基」において、「置換されていてもよい水酸基」における「水酸基」が有していてもよい置換基としては、例えば、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアルキル基などが挙げられる。

該「水酸基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、(i) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、アミノ、モノ-C<sub>1</sub>-4 アルキルアミノおよびジ-C<sub>1</sub>-4 アルキルアミノから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-20 アルキル-カルボニル（好ましくは、C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボニルなど）、(ii) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、アミノ、モノ-C<sub>1</sub>-4 アルキルアミノおよびジ-C<sub>1</sub>-4 アルキルアミノから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6 アルコキシ-カルボニルなどが挙げられる。

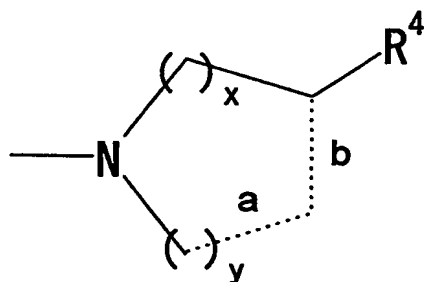
該「水酸基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、アミノ、モノ-C<sub>1</sub>-4 アルキルアミノおよびジ-C<sub>1</sub>-4 アルキルアミノから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6 アルキルなどが挙げられる。

R<sup>2</sup>としては、水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*t*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6 アルキルなどが好ましく、なかでも、2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピルなどが好ましく用いられる。

#### 【0008】

上記式 (I) 中、R<sup>3</sup>は式

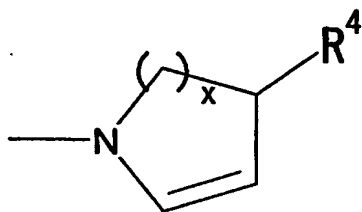
## 【化13】



〔式中、 $x$ は1、2または3の整数（好ましくは、1または2の整数；さらに好ましくは、2）を示し、 $y$ は0、1または2の整数（好ましくは、0または1の整数；さらに好ましくは、1）を示し、破線 $a$ および $b$ は何れか一方が二重結合を示し、他方は一重結合を示し、 $R^4$ は水素原子または式 $-(CH_2)_z-R^6$ 〔式中、 $R^6$ はエステル化されていてもよいカルボキシ基を示し、 $z$ は0、1、2または3の整数（好ましくは、0、1または2の整数；さらに好ましくは、1）を示す。〕で表される基を示す。但し、破線 $a$ が二重結合のとき、 $y$ は0でない。〕で表される基を示す。

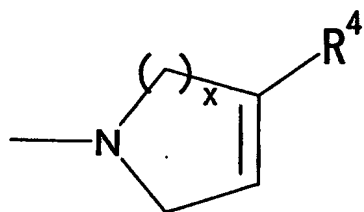
$R^3$ としては、式

## 【化14】



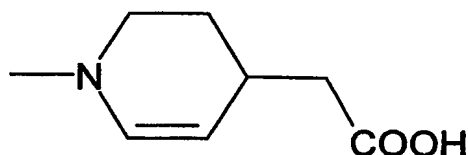
〔式中、 $x$ は1、2または3の整数（好ましくは、1または2の整数；さらに好ましくは、2）を示し、 $R^4$ は水素原子または式 $-(CH_2)_z-R^6$ 〔式中、 $R^6$ はエステル化されていてもよいカルボキシ基を示し、 $z$ は0、1、2または3の整数を示す。〕で表される基を示す。〕で表される基；  
式

## 【化15】

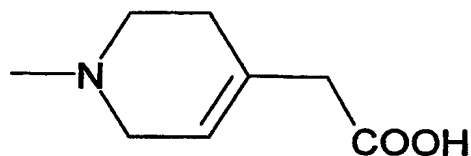


〔式中、 $x$ は1、2または3の整数（好ましくは、1または2の整数；さらに好ましくは、2）を示し、 $R^4$ は水素原子または式 $-(CH_2)_z-R^6$ 〔式中、 $R^6$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 $z$ は0、1、2または3の整数を示す。〕で表される基を示す。〕で表される基；などが好ましく、なかでも、式

## 【化16】



## 【化17】



で表される基；などが好ましく用いられる。

また、 $R^4$ としては、式 $-(CH_2)_z-COOH$ 〔式中、 $z$ は0、1、2または3の整数を示す。〕で表される基が好ましく用いられる。

上記式（I）中、 $R^6$ で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えばカルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基等が用いられる。

## 【0009】

上記式（I）で表される化合物〔以下、化合物（I）と称することがある。〕は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。こ

のような塩としては、化合物（I）がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩を形成していてもよい。

本発明の化合物（I）がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。

本発明の化合物（I）またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）またはその塩に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）またはその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）またはその塩に変化する化合物をいう。化合物（I）またはその塩のプロドラッグとしては、化合物（I）またはその塩がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）またはその塩のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）またはその塩が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）またはその塩がカルボキシル基を有する場合

、該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、カルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法によって化合物（I）またはその塩から製造することができる。

また、化合物（I）またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）またはその塩に変化するものであってもよい。

また、化合物（I）またはその塩は水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、化合物（I）またはその塩は同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ など）などで標識されていてもよい。

#### 【0010】

本発明の化合物（I）またはその塩としては、具体的には以下のものなどが好ましい。

1-[[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-酢酸；

1-[[ (3R, 5S) -1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン；

1-[[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン；

1-[[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸;

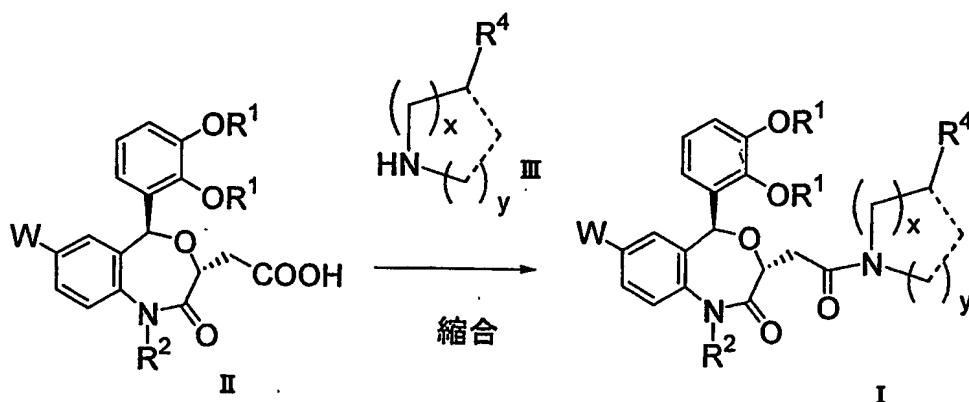
1-[[ (3R, 5S) -1-[3-(アセトキシ)-2, 2-ジメチルプロピル]-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸またはその塩。

### 【0011】

上記式 (I) で表される化合物及びその塩は、例えば、EPA 567026号、WO 95/21834、EPA 645377、EPA 645378などの開示の方法又はそれに準ずる方法などにしたがって製造することができるが、例えば、次の方法に従って製造することもできる。

### 【0012】

#### 【化18】



すなわち、化合物 (I) またはその塩は、例えば、3位カルボキシルメチル体 (II) (式中、各記号は前記と同意義)、その塩またはそのカルボキシル基の反応性誘導体と、化合物 (III) (式中、各記号は前記と同意義) またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

該カルボキシル基の反応性誘導体としては、例えば活性エステル、酸無水物および酸ハライド (酸クロライド等) などが挙げられる。

化合物 (I I) および (I I I) の塩としては、前記した化合物 (I) の塩と同様な塩が用いられる。

#### 【0013】

該反応は、例えば溶媒中、好ましくは塩基存在中、縮合剤を用いることにより有利に反応を行うことができる。用いる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンダー7-セン等の有機アミン類が用いられる。縮合剤としては、ペプチド合成に用いられる縮合剤が挙げられ、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等が挙げられる。

#### 【0014】

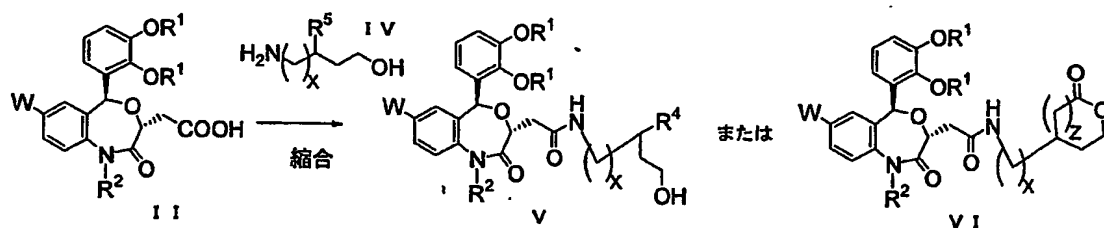
化合物 (I I)、その塩またはその反応性誘導体約1モルに対し、化合物 (I I I) またはその塩を通常約0. 5から約2モル当量、好ましくは約1. 0から約1. 2モル当量用い、塩基を用いる場合、通常約0. 7から約5モル当量、好ましくは約1. 0から約2. 5モル当量用い、縮合剤を用いる場合、通常約0. 5から約5モル当量、好ましくは約1. 0から2モル当量用いる。反応温度は通常約0から100℃、好ましくは約20から50℃、反応時間は通常約0. 5から24時間、好ましくは約1から5時間程度である。

化合物 (I) のR<sup>2</sup>がアシル化またはR<sup>4</sup>がエステル化されている場合の加水分解は、化合物 (I) を酸又は塩基で処理することにより行うことができる。即ち、化合物 (I) を酸 (例えば、塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸等) 又は塩基 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等) の水、低級アルコール (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、エーテル類 (ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等) 又はそれらの混合溶媒に溶解し、0ないし100℃、好ましくは10ないし70℃

で、0.1ないし50時間好ましくは0.5ないし5時間反応させることによって、行うことができる。酸又は塩基の強さとしては、0.1ないし10規定がよく、好ましくは1ないし5規定である。

aが二重結合を示し、yが1を示す場合、化合物(I)は、例えば以下に示す方法等により合成することができる。

### 【化19】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $W$ および $x$ は前記と同意義を示す。 $R^5$ は水素原子または $-(CH_2)_z-COOH$ (式中、 $z$ は0、1、2または3の整数を示す。)またはそのエステル体または分子内のヒドロキシル基とラク톤を形成していても良い。]

3位カルボキシルメチル体(II)、その塩またはそのカルボキシル基の反応性誘導体と、化合物(IV)またはその塩とを反応させることにより化合物(V)または(VI)を製造することができる。

該カルボキシル基の反応性誘導体としては、例えば活性エステル、酸無水物および酸ハライド(酸クロライド等)などが挙げられる。

化合物(II)および(IV)の塩としては、前記した化合物(I)の塩と同様な塩が用いられる。

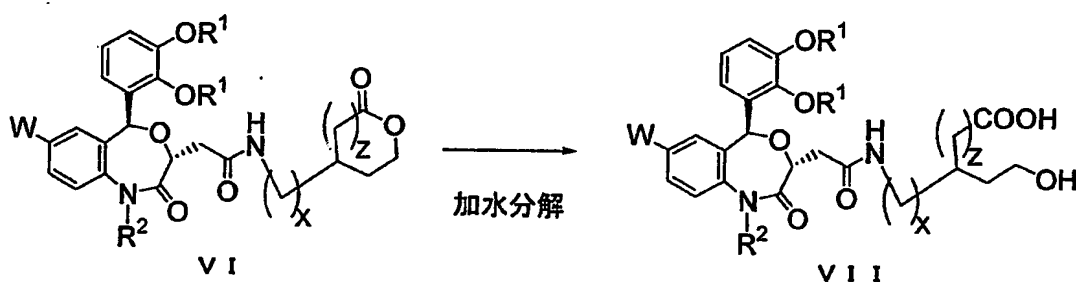
該反応は、例えば溶媒中、好ましくは塩基存在中、縮合剤を用いることにより有利に反応を行うことができる。用いる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン、1,8-ジアザビシ



クロ〔5.4.0〕ウンダー7ーセン等の有機アミン類が用いられる。縮合剤としては、ペプチド合成に用いられる縮合剤が挙げられ、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1ーエチルー3ー（3ージメチルアミノプロピル）カルボジイミド等が挙げられる。

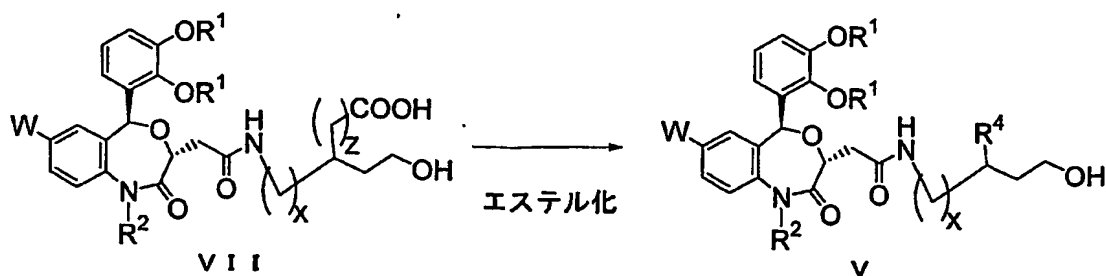
式（I I）で示される化合物、その塩またはその反応性誘導体約1モルに対し、式（I V）で示される化合物またはその塩を通常約0.5から約2モル当量、好ましくは約1.0から約1.2モル当量用い、塩基を用いる場合、通常約0.7から約5モル当量、好ましくは約1.0から約2.5モル当量用い、縮合剤を用いる場合、通常約0.5から約5モル当量、好ましくは約1.0から2モル当量用いる。反応温度は通常約0から100℃、好ましくは約20から50℃、反応時間は通常約0.5から24時間、好ましくは約1から5時間程度である。

#### 【化20】



〔式中、各記号は前記と同意義〕 化合物（V I）は以下に示す加水分解により化合物（V I I）又はその塩に導くことができる。即ち、化合物（V I）を酸（例えば、塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸等）又は塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等）の水又は低級アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、エーテル類（ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等）又はそれらの混合溶媒に溶解し、0ないし100℃、好ましくは10ないし70℃で、0.1ないし50時間好ましくは0.5ないし5時間反応させることによって、行うことができる。酸又は塩基の強さとしては、0.1ないし10規定がよく、好ましくは1ないし5規定である。

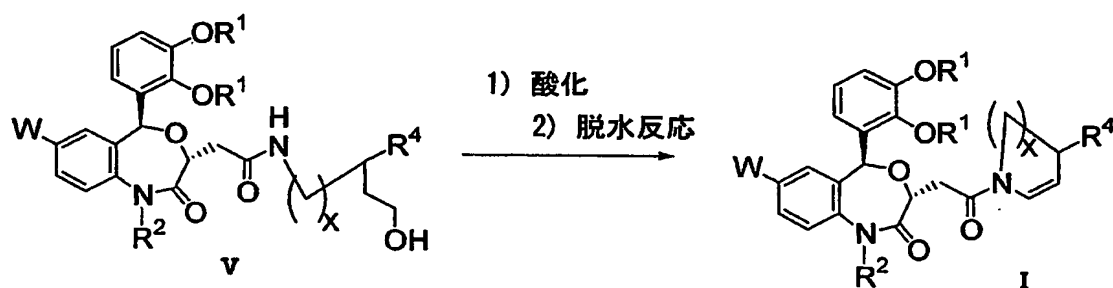
## 【化21】



〔式中、各記号は前記と同意義〕

化合物(VII)又はその塩は以下に示すエステル化により化合物(V)に導くことができる。即ち、化合物(VII)とハロゲン化アルキル(例えば、ヨードメタン、ヨウ化エチル、臭化エチル、臭化プロピル等)並びに必要に応じて塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン等)の非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、アセトニトリル等)溶液中、0ないし100℃、好ましくは10ないし50℃で、0.1ないし10時間、好ましくは0.5ないし2時間反応させることによって行うことができる。

## 【化22】



〔式中、各記号は前記と同意義〕

化合物(V)の酸化反応の方法として、ジメチルスルホキシドによる酸化反応を挙げることが出来る。例えばジメチルスルホキシドと塩化オキサリル(テトラヘドロン(Tetrahedron) 第34巻、1651頁(1978年)、日本化学会編“新実験化学講座15、酸化と還元[I-2]”p80.1に記載の方法)、ジメチルスルホキシドとジシクロヘキシルカルボジイミド(ジャ

ーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソシエティー (Journal of the American Chemical Society) 第85巻、3027頁 (1963年) に記載の方法)、ジメチルスルホキシドとピリジン三酸化硫黄複合体 (フィーザー・アンド・フィーザー、リエージェンツ・フォー・オルガニック・シンセシス (Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis) 第2巻、394頁に記載の方法) を用いる方法等が挙げられる。また、クロム反応剤による酸化反応を挙げることが出来る。例えばCollins酸化 (日本化学会編 “新実験化学講座15、酸化と還元 [I-1]” p152に記載の方法)、ピリジニウムクロクロマトによる酸化 (テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 1977年、2647頁に記載の方法) 等が挙げられる。

脱水反応は、上記酸化反応で得られた化合物と0.001ないし1当量好ましくは0.01ないし0.5当量の酸触媒を非プロトン性極性溶媒中で10ないし150℃好ましくは25ないし80℃に加熱することにより進行する。反応時間は、通常10分間ないし24時間、好ましくは0.5時間ないし3時間である。酸触媒としては例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、過塩素酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、例えば無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、四塩化チタン、三弗化ホウ素エーテラート等のルイス酸等が用いられる。非プロトン性極性溶媒としては例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、アセトニトリル等が用いられる。

R<sup>2</sup>がホルミル基で置換されている場合、還元反応に付すことによりアルコール体に変換することが出来る。還元反応には、有機合成化学においてよく知られたカルボニル基を還元する各種の方法、反応条件を採用できるが、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどの水素化金属錯体を用いる方法を挙げることが出来る。例えば還元剤が水素化ホウ素ナトリウムの場合、溶媒はアルコール類 (例えば、メタノール、エタノール等)、非プロトン性極性溶

媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、アセトニトリル等）、水、或いはそれらの混合溶媒などが使用される。また、例えば還元剤が水素化リチウムアルミニウムの場合、溶媒はエーテル類（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジグリム等）、炭化水素類（例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、またはその混合溶媒等が使用される。還元剤は通常0.5当量ないし10当量、好ましくは1.0当量ないし5当量用いられる。反応温度は通常-78ないし100℃、好ましくは-20ないし50℃、反応時間は0.1ないし24時間、好ましくは0.5から5時間である。

R<sup>2</sup>がアシル化またはR<sup>4</sup>がエステル化されている場合の加水分解は、化合物(I)を酸又は塩基で処理することにより行うことができる。即ち、化合物(I)を酸（例えば、塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸等）又は塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等）の水又は低級アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、エーテル類（ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等）又はそれらの混合溶媒に溶解し、0ないし100℃、好ましくは10ないし70℃で、0.1ないし50時間、好ましくは0.5ないし5時間反応させることによって行うことができる。酸又は塩基の強さとしては、0.1ないし10規定がよく、好ましくは1ないし5規定である。

R<sup>2</sup>がヒドロキシル基で置換されている場合、例えば以下の方法でアシル化することが出来る。例えば、1.0当量ないし10当量、好ましくは1.0当量ないし4当量の酸クロリド（例えば、塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化パルミトイル等）または酸無水物（例えば、無水酢酸、ジ炭酸ジ-tert-ブチル等）を、1.0当量ないし10当量、好ましくは1.0当量ないし5当量の塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデーン-7-エン等）存在下で反応させる方法が挙げられる。用いる溶媒は炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等）、エステル類（酢酸エチ

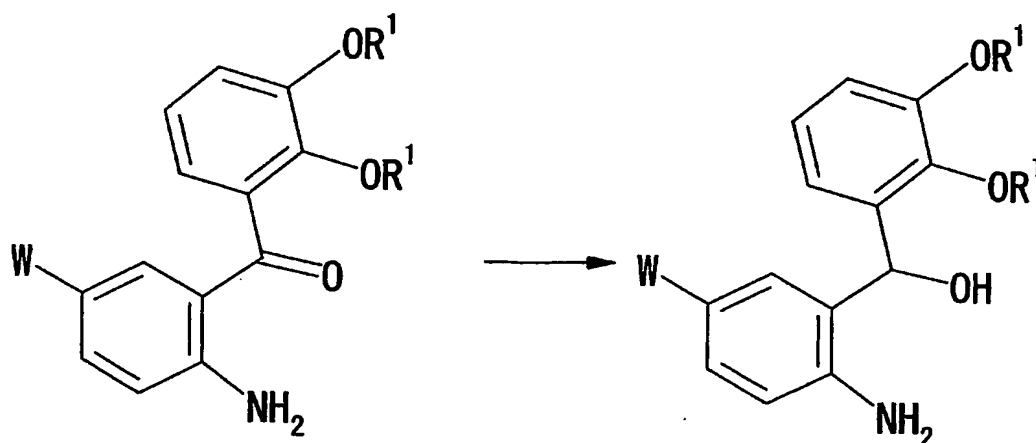
ル等)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、アセトニトリル等)、ハロゲン系溶媒(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)などが挙げられる。反応温度は通常0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1から5時間である。

或いは1.0当量ないし10当量、好ましくは1.0当量ないし4当量のカルボン酸(例えば、酢酸、プロピオン酸等)と1.0当量ないし10当量、好ましくは1.0当量ないし4当量の縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等)を用いて行うことが出来る。塩基を用いる場合は例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンダー7-セン等が挙げられる。塩基は通常1.0当量ないし10当量、好ましくは1.0当量ないし5当量用いられる。用いる溶媒は炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等)、エステル類(酢酸エチル等)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、アセトニトリル等)、ハロゲン系溶媒(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)などが挙げられる。反応温度は通常0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1から5時間である。

R<sup>4</sup>がカルボキシル基を含んでいる場合、化合物(I)は以下に示す方法でエステル化することができる。即ち、化合物(I)とハロゲン化アルキル(例えば、ヨードメタン、ヨウ化エチル、臭化エチル、臭化プロピル等)並びに必要な応じて塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン等)の非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、アセトニトリル等)溶液中、0ないし100℃、好ましくは10ないし50℃で、0.1ないし10時間、好ましくは0.5ないし2時間反応させることによって行うことができる。またはメタノール、エタノール等の



## 【化 24】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる工程の不斉還元を行い、ベンジルアルコール誘導体の光学活性異性体（S体）を得、この光学活性異性体を出発原料にして、EPA567026に記載の方法に従い、上記記載の化合物（II）またはその塩〔（3R, 5S）体〕を得てもよい。

また、前記した化合物（I）、（II）またはその塩の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>－6アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、C<sub>1</sub>－6アルキル－オキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C<sub>7</sub>－10アラルキル－カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、トリチル、フタロイルまたはN, N－ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1</sub>－6アルキル－カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>－

6 アルキル (例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど)、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6 アルキル (例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど)、フェニル、C<sub>7</sub>-10 アラルキル (例えば、ベンジルなど)、ホルミル、C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、C<sub>7</sub>-10 アラルキル-カルボニル (例えば、ベンジルカルボニルなど)、ピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1</sub>-6 アルキル (例えば、メチル、エチル、*n*-プロピルなど)、フェニル、C<sub>7</sub>-10 アラルキル (例えば、ベンジルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

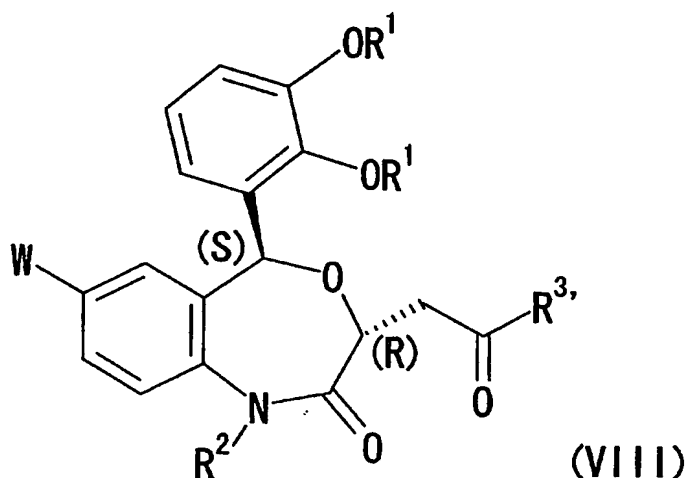
以上の方法によって得られる化合物 (I)、(II) またはそれらの塩は、たとえば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。かくして得られる本発明の化合物 (I) が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法 (例えば、中和など) によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。得られる化合物がラセミ体である場合は、通常の光学分割手段により、*d* 体、*l* 体に分離することができる。

【0017】



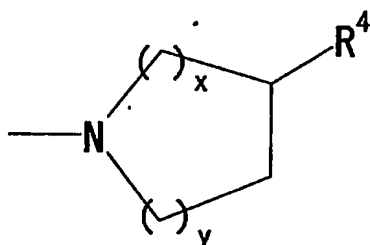
本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩は、式

【化 2 5】



〔式中、Wはハロゲン原子（例えば、塩素原子など）を示し、R<sup>1</sup>は低級アルキル基（例えば、メチルなど）を示し、R<sup>2</sup>はホルミル基および置換されていてもよい水酸基から選ばれる置換基 1 ないし 3 個で置換されていてもよい低級アルキル基（例えば、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-ホルミル-2, 2-ジメチルプロピルなど）を示し、R<sup>3</sup>は式

【化 2 6】

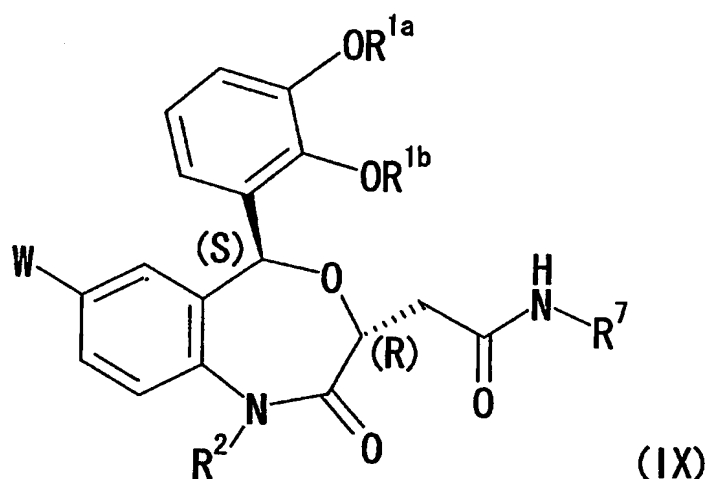


（式中、xは1、2または3の整数を示し、yは0、1または2の整数を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または式  $-(CH_2)_z-R^6$ 〔式中、R<sup>6</sup>はエステル化されていてもよいカルボキシ基を示し、zは0、1、2または3の整数を示す。〕で表される基を示す。〕で表される化合物またはその塩の生体内代謝物としても得ることができる。

【0018】

また、式

【化 27】



〔式中、Wはハロゲン原子（例えば、塩素原子など）を示し、R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル基（例えば、メチルなど）を示し、R<sup>2</sup>はホルミル基および置換されていてもよい水酸基から選ばれる置換基1ないし3個で置換されていてもよい低級アルキル基（例えば、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-ホルミル-2, 2-ジメチルプロピルなど）を示し、R<sup>7</sup>は式  $-X^1-Ar-X^2-COOH$ （式中、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ独立して結合手またはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、プロピレンなど）を示し、Arはフェニレンを示す。）で表される基を示す。〕で表される化合物またはその塩において、R<sup>1a</sup>および/またはR<sup>1b</sup>が水素原子である化合物またはその塩は、R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>がともに低級アルキル基（例えば、メチル）である化合物またはその塩の生体内代謝物として得られうる。

【0019】

式 (I)、(VIII) および (IX) で表される化合物またはその塩、プロドラック（以下、その塩およびプロドラックも含めて、単に式 (I)、(VIII) および (IX) の化合物又は化合物 (I)、(VIII) および (IX) と称することがある）は、低毒性であり、スクアレン合成酵素阻害作用、LDLコレステロール低下作用、トリグリセライド低下作用、脂質低下作用、およびHD

LDコレステロール上昇作用を有するので、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）の高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、低HDL血症等の高脂血症の予防治療に安全な医薬として有用であり、また腎炎、腎症などの腎疾患、動脈硬化、虚血性疾患、心筋梗塞、狭心症、心不全、動脈瘤、脳動脈硬化、脳卒中、一過性脳虚血発作、脳梗塞、末梢動脈硬化症、間欠性跛行、血栓症、高血圧症、骨粗鬆症、糖尿病（例えば、インスリン抵抗性に基づく型など）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管障害など）、脾障害、経皮的冠動脈形成術（PTCA）あるいはステント留置後の再狭窄の予防治療に安全な医薬として有用である。

#### 【0020】

以下、本発明の有用性をさらに詳しく述べる。

式（I）、（VIII）および（IX）の化合物は優れたトリグリセライド低下作用及びコレステロール低下作用並びにそれらの生物学的性質を有しており、高脂血症、特に高トリグリセライド血症、高リポタンパク血症および高コレステロール血症並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発性、例えば、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳虚血、間欠性跛行、抹消動脈硬化症、壊疽等の治療および予防に特に適している。

これらの疾患の治療において、式（I）、（VIII）および（IX）の化合物は単独で治療のために使用されてもよく、またはその他の脂質低下薬、コレステロール低下薬もしくはHDL上昇薬などの他の医薬成分と共に組合わせて（同時投与あるいは時間差を設けて投与して）使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤（口腔内崩壊錠も含む）として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分としては、例えばフィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル、フェノフィブレート、Wy-1463、GW9578等〕などのPPAR $\alpha$ 作動薬、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピモックスおよびプロブコール〕、胆汁酸結合樹脂〔例、コレステラミン、コレステポール等〕、コレステロール吸収を抑制する化合物〔例、シ

トステロールやネオマイシン等]、コレステロール生合成を阻害する化合物〔例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、アトロバスタチン、ZD-4522 (ロスバスタチン)、イタバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬〕、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬〔例、NB-598および類縁化合物等〕、コレステロールエステル転送蛋白の阻害によるHDL上昇薬〔例、JT-705、CP-529-414等〕が挙げられる。また、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素 (ACAT) 阻害薬 (例、メリナミド等) との併用も挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラーゼ阻害剤、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

特に、HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用は該HMG-CoA還元酵素阻害薬の副作用でもある筋肉痛や筋融解症を軽減し得る。さらに、脂質低下だけでなく骨粗鬆症およびアルツハイマー病にも有効であり、虚血性疾患 (脳卒中、心筋梗塞など) の予後も改善し得る。

#### 【0021】

加えて、式 (I)、(VIII) および (IX) の化合物は、高カイロミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性膵炎の治療に適している。膵炎発症の機序については、カイロミクロンによって膵毛細血管に微小塞栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため膵リパーゼによってトリグリセライドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。従って、式 (I)、(VIII) および (IX) の化合物はトリグリセライド低下作用を有するので膵炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて膵炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、式 (I)、(VIII) および (IX) の化合物は経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独であるいは既知の活性化合物と組み合わせて使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用にアプロチニン (トラジロール)、メシル酸ガベキサート (エフオーワイFOY)、メシル酸ナファモスタット (フサン)、シチコリン (ニコリン)、ウリナスタチン (ミラクリッド) 等があげられる

。又疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。

式(I)、(VIII)および(IX)の化合物の更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症がある。これには、糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全などが含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが、多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を憎悪させる、いわゆる悪循環を形成している。脂質低下作用から考えて、式(I)、(VIII)および(IX)の化合物はこれらの疾患の治療および進展予防にも適しており、その際それらは単独で、または以下に挙げる医薬と組み合わせて投与できる。

#### 【0022】

糖尿病治療薬：キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類、インスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン系及び非チアゾリジン系PPARアゴニスト：ピオグリタゾン、アバンディア、KRP-297、TAK-559、MCC-555等、イソキサゾリジン系薬剤：JTT-501等）、ビグアナイド系薬剤（例、ミチグリニド等）、インスリン分泌促進薬（例、スルホニルウレア剤等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（例、ボグリボース等）、 $\beta_3$ -アゴニスト（例、TAK-677等）、インスリン製剤等；

甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシナトリウム（チラージンS）、リオチロニンナトリウム（サイロニン、チロミン）；  
ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾロン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾロンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）；

抗凝固療法剤：ジピリダモール（ペルサンチン）、塩酸ジラゼプ（コメリアン）等；

慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）等〕、ACE阻害薬〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）等〕、アンジオテンシンII受容体拮抗薬〔例、カンデ

サルタンシレキセチル（プロプレス）、ロサルタンカリウム（ニューロタン）、バルサルタン（デジオバン）、イルベサルタン等〕及びCa拮抗薬（マニニヒロン）、 $\alpha$ 受容体遮断薬などと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

#### 【0023】

高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こすから、式（I）、（VII I）および（IX）の化合物は高血圧症の治療・予防にも適しており、その際式（I）、（VII I）および（IX）の化合物は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することができる。この場合の可能な組合わせは、例えばアンジオテンシンII受容体拮抗薬〔例、ロサルタンカリウム（ニューロタン）、カンデサルタンレキセチル（プロプレス）等〕、ACE阻害薬〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）、リシノプリル（ゼストリル、ロンゲス）、塩酸デラプリル（アデカット）、カプトプリル等〕、カルシウム拮抗薬〔例、トシル酸アムロジピン（アムロジン、ノルバスク）、塩酸マニジピン（カルスロット）等〕、降圧利尿剤、 $\alpha$ 受容体遮断薬、 $\beta$ 受容体遮断薬などが挙げられる。

#### 【0024】

式（I）、（VII I）および（IX）の化合物のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。式（I）、（VII I）および（IX）の化合物の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際、式（I）、（VII I）および（IX）の化合物は単独あるいは以下に例示する薬剤と組合せて投与することができる。この場合の可能な組合せとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤〔例、エストロゲン製剤、イプリフラボン（オステン）、ラロキシフェン、オサテロン、チボロン等〕、カルシトニン類、ビタミンD製剤〔例、アルファカルシドール、カルシトリオール等〕、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、リセドロネート等）などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、PTHなどの骨形成促進剤、およびHMG-CoA還元酵素阻害薬などが挙げられる。

#### 【0025】

式（I）、（VII I）および（IX）の化合物の更に可能な用途は、血栓形

成の抑制である。血中トリグリセライド値と血液凝固に關与する第VII因子とは正相関し、 $\omega$ -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセライドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセライド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベータインヒビター分泌を強く増加させたことから、トリグリセライド（以下TG）が線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、TG低下作用から考えて、式（I）、（VIII）および（IX）の化合物は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）等〕，血栓溶解薬〔例、ウロキナーゼ〕，抗血小板薬〔例、アスピリン，スルフィンピラゾン（アンツラ）〕，ジピリダモール（ペルサンチン），アクロピジン（パナルジン），シロスタゾール（プレタール），クロピドグレル等〕

#### 【0026】

また、式（I）、（VIII）および（IX）の化合物は、優れた高密度リポタンパクコレストロール上昇作用を有し、かつ低毒性である。よって、これらの化合物及びその塩は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えば原発性低高密度リポタンパクコレストロール血症予防治療薬、タンジェール病予防治療薬などの他、心筋梗塞予防治療薬、動脈硬化性疾患予防治療薬、高脂血症予防治療薬、混合型脂質異常症予防治療薬、糖尿病予防治療薬、糖尿病性合併症予防治療薬等として安全に用いることができ、動脈硬化、高脂血症、高血圧症、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、不整脈、末梢血管疾患、血栓症、脾障害、虚血性心疾患、脳虚血、心筋梗塞後遺症、心不全、心弁膜症、アルツハイマー病等の治療又は予防に用いることができる。加えて低HDL血症（原発性低HDL血症を含む）、Tangier病、及び閉経後の糖尿病患者に多発する虚血性心疾患の治療及び予防に適している。また、高脂血症、特に高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症及び高コレステロー

ル血症並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変及びそれらの続発症、例えば、冠動脈疾患、脳虚血、動脈瘤、脳動脈硬化、末梢動脈硬化症、間欠性跛行、壊疽等の治療及び予防に特に適している。

#### 【0027】

式 (I)、(VII I) および (IX) の化合物の更に注目に値する適用例として、アルツハイマー病の予防、治療が挙げられる。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。式 (I)、(VII I) および (IX) で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグなどは、その優れた高密度リポタンパクーコレステロール上昇及び脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、アリセプト、エクセロンなど）、アミロイド $\beta$ 産生・分泌阻害薬（例えば、JT-52やLY-374973などの $\gamma$ あるいは $\beta$ セクレターゼ阻害剤、あるいはSIB-1848など）、アミロイド $\beta$ 凝集阻害薬（例えば、PTI-00703やBETABLOC (AN-1792) など）などが挙げられる。

#### 【0028】

更に、式 (I)、(VII I) および (IX) の化合物は、血糖低下作用を示し、肥満型糖尿病ラットにおいて血糖低下作用を示すことから、インスリン抵抗性を改善する。それらの生物学的性質を考えると、高血糖症及びそれから生じる続発症、例えば、糖尿病性腎症および腎不全期に認められる合併症、貧血、骨代謝異常、嘔吐、悪心、食欲不振、下痢などの循環器疾患、神経障害などの神経症状、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管障害並びにインスリン抵抗性及びそれから生じる、例えば高血圧症や耐糖能異常、さらにその続発症、例えば、心臓病、心不全、虚血性心疾患、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療及び予防に特に適している。

これらの疾患の治療において、本発明の高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤は単独で予防治療のために使用されてもよく、またその他の血糖低下薬又は降圧薬と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤（口腔



内崩壊錠を含む)として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせが可能な成分としては、例えば、(1) インスリン製剤(例えば、ヒトインスリン等)、(2) スルホニルウレア剤(例えば、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド等)、(3)  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例えば、ボグリボース、アカルボース等)、(4) インスリン感受性増強剤(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン等)、(5) アルドース還元酵素阻害剤(例えば、エパルレストアット、トルレストアット等)、グリケーション阻害剤(例えば、アミノグアニジン等)等が挙げられる。

婦人科疾患治療薬(更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン、吉草酸エストラジオール等)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェン等)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リユープロレリン、ダナゾール等)等との組み合わせ、あるいはこれら薬剤と糖尿病治療薬との組み合わせも可能である。

更に降圧剤との組み合わせが可能であり、例えば、(1) 利尿薬(例えば、フロセミド、スピロノラクトン等)、(2) 交感神経抑制薬(例えば、アテノロール等)、(3) アンジオテンシンII受容体拮抗薬(例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン等)、(4) アンジオテンシンI変換酵素阻害薬(例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等)、(5) カルシウム拮抗薬(例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン、トシル酸アムロジピン等)等が挙げられる。

また慢性心不全治療薬との組み合わせが可能であり、例えば(1)  $\beta$ 受容体遮断薬、(2) ACE阻害薬[例、マレイン酸エナラプリル(レニベース)、リシノプリル(ロンゲス、ゼストリル)等]、(3) アンジオテンシンII受容体拮抗薬[例、カンデサルタンシレキセチル(プロプレス)、バルサルタン、ロサルタン等]、(4) アルドステロン拮抗薬(スピロノラクトン、エプレレノン)、(5) エンドセリン拮抗薬、(6) Na-H交換阻害薬(7) Na-Ca交換阻害薬、(8) MCC-135等が挙げられる。

【0029】

さらに、式(I)、(VIII)および(IX)の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例:抗体、ワクチン製剤など)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF $\alpha$ 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド $\beta$ ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(Peptor社のDIAPEP-277など)などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、NF $\kappa$ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子(例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など)を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白(例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など)に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、脾再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞(骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など)の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

式(I)、(VIII)および(IX)の化合物を上記各疾患に適用する際に、これらの化合物を他の薬剤と組み合わせる場合は、これらの有効成分を一つの製剤に処方した合剤として投与することもできる。

式(I)、(VIII)および(IX)の化合物は経口的に、あるいは非経口的に、注射、点滴、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、そのまま、あるいは医薬品組成物の製剤(例えば、粉末、顆粒、錠剤、ピル

剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など）として用いることができる。すなわち少なくとも一つの式（I）、（VII）および（IX）の化合物を単独で、あるいは医薬として許容される担体（アジュバンド剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤など）と混合して用いることができる。

### 【0030】

本発明の医薬において、活性成分である式（I）の化合物は、原末のままでもよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、矯味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム等）及び保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン酸等）等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の医薬は、式（I）の化合物を疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。式（I）の化合物の本発明医薬中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる医薬は、活性成分として式（I）の化合物以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、徐放性注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。

### 【0031】

具体的には、錠剤の製造法は、式（I）の化合物をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、式（I）の化合物をそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、式（I）の化合物の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又は式（I）の化合物の一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加剤することもできる。

また、本発明の医薬は、徐放性製剤として用いることもできる。該徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

該徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、T w e e n 80, H C O - 60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、

ポリエチレングリコール等)、保存剤(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、局所麻酔剤(例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等)等とともに水性懸濁剤とするか、植物油(例えば、ゴマ油、コーン油等)あるいはこれにリン脂質(例えば、レシチン等)を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド(例えば、ミグリオール 812 等)とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。

該徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約 0.1 ないし約 300  $\mu\text{m}$  であり、好ましくは、約 1 ないし約 150  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約 2 ないし約 100  $\mu\text{m}$  である。

マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

本発明の医薬は、通常の方法にしたがって製剤化することができる。かかる製剤は通常活性成分を賦型剤、希釈剤、担体等の添加剤と混合／練合することにより製造することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌で注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセライド類も含められる。

直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では

液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。

### 【0032】

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものあげられる。そのような剤型の製剤は、活性成分化合物と、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖（ラクトース）、セルロース糖、マンニトール（D-マンニトール）、マルチトール、デキストラン、デンプン類（例、コーンスターチ）、微結晶セルロース、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類とを混合及び／又は練合することにより製造することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、ステアリン酸、マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤（例、クロスカロメロースナトリウム）、結合剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース）、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水及び必要により添加物を含んでよい。これら経口用液剤は、活性成分化合物と不活性希釈剤、及び必要により他の添加剤を混合する等慣用方法に従い、製造することができる。

### 【0033】

経口投与剤には剤形にもよるが、通常約0.01～99W%、好ましくは約0.1～90W%通常約0.5～50%の本発明の活性成分化合物を配合するのがよい。

ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行って

る病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

本発明の化合物 (I) を含有してなる医薬は、低毒性で安全に使用することができ、その 1 日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、高脂血症予防・治療剤として使用する場合、成人 (体重約 60 kg として) 1 日当たりの投与量は、経口剤の場合有効成分 [化合物 (I)] として、約 1~500 mg、好ましくは約 10~200 mg であり、非経口剤の場合、有効成分として約 0.1~100 mg、好ましくは約 1~50 mg、通常約 1~20 mg であり、この範囲では何ら毒性は見られない。

#### 【0034】

##### 【発明の実施の形態】

以下に実施例、製剤例、実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

$^1\text{H}$ -NMR スペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ 200 (200 MHz) 型または 300 (300 MHz) 型スペクトルメーターで測定し、全  $\delta$  値を ppm で示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容量混合比である。% は、特に断らない限り重量 % を意味する。またシリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温 (常温) とは約 20℃ から約 30℃ の温度を表す。

なお、実施例中の各記号は次の意味を表す。

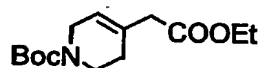
Ac: アセチル, Pr<sup>n</sup>: n-プロピル, Me: メチル, Bu<sup>n</sup>: n-ブチル, Et: エチル, Pr<sup>i</sup>: イソプロピル, Et<sub>2</sub>O: ジエチルエーテル, s: シングレット, d: ダブルレット, t: トリプレット, q: クアルテット, dd: ダブルダブルレット, dt: ダブルトリプレット, m: マルチプレット, br: 幅広い, J: カップリング定数

#### 【0035】

##### 【実施例】

(参考例 1) 1-tert-ブチルオキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-酢酸エチル

## 【化28】



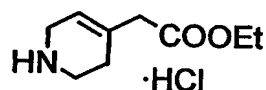
ホスホノ酢酸トリエチル (7.3 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を 1-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-オン (5.0 g)、水素化ナトリウム (1.2 g) 並びにテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に室温で添加した。室温で1時間攪拌した後、反応を5% 硫酸水素カリウム水溶液を添加して止めた。この混合物を 酢酸エチル (100 ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)] にて精製することにより、表題化合物 (1.0 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.47 (9H, s), 2.09–2.20 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.51 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.85–3.93 (2H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 5.50–5.56 (1H, m).

【0036】

(参考例2) 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-酢酸エチル塩酸塩

## 【化29】



参考例1で得られた化合物 (0.5 g) と4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (10 ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (0.22 g) を無色非結晶状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.15 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.25–2.35 (2H, m), 3.09 (2H, s), 3.25 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.55–3.63 (2H, m), 4.07 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz)

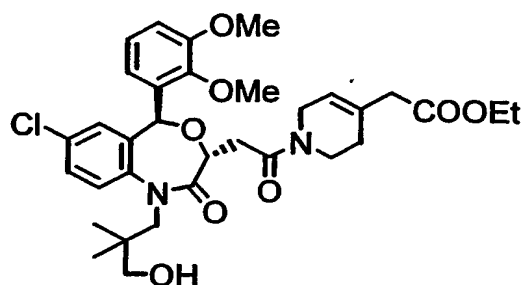


, 5.52-5.60 (1H, m).

【0037】

(実施例1) 1-[[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-酢酸エチル

【化30】



(3R, 5S) -7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.48 g) と参考例2で得られた化合物 (0.22 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に シアノりん酸ジエチル (0.18 g) を室温で添加し、次いでトリエチルアミン (0.25 g) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:2) から再結晶して表題化合物 (0.56 g) を無色粉末として得た。

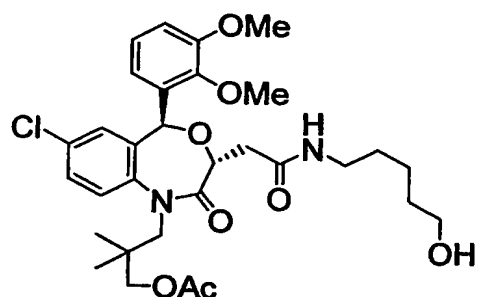
融点 146-149℃. 元素分析値 (C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Cl) 計算値:  
C, 63.00; H, 6.57; N, 4.45. 実測値: C,  
62.67; H, 6.59; N, 4.29.

【0038】

(実施例2) 1-[[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシ



## 【化32】



(3R, 5S) - 1 - (3 - アセトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸 (2.0 g) と 5 - ヒドロキシペンチルアミン (0.44 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液にシアノりん酸ジエチル (0.72 g) を 0℃ で添加し、次いでトリエチルアミン (0.58 g) を添加した。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。水、5%

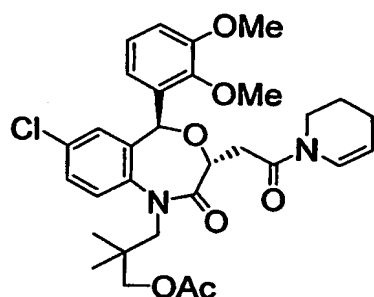
硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (1.74 g) を無色非結晶状固体として得た。

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Cl · 0.5H<sub>2</sub>O) 計算値: C, 60.63; H, 6.89; N, 4.56. 実測値: C, 60.61; H, 7.09; N, 4.65.

## 【0040】

(実施例3) 1 - [ [ (3R, 5S) - 1 - (3 - アセトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル] アセチル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン

## 【化 33】



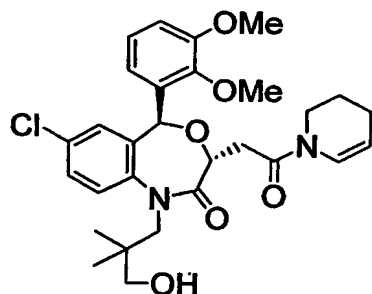
ピリジン-三酸化硫黄複合体 (0.95 g) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を参考例 3 で得られた化合物 (0.72 g)、トリエチルアミン (0.6 g) 並びに塩化メチレン (20 ml) の混合物に添加した。この混合物を 45 分間室温で攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (18 mg) を添加した。室温で 20 分間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン (3:2)] にて精製することにより、表題化合物 (0.32 g) を無色非結晶状固体として得た。

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Cl) 計算値: C, 63.64; H, 6.37; N, 4.79. 実測値: C, 63.47; H, 6.61; N, 4.66.

## 【0041】

(実施例 4) 1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン

## 【化34】

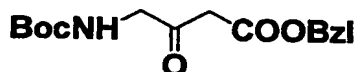


実施例3で得られた化合物 (0.12 g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml) 並びにエタノール (2 ml) の混合物を60℃で30分間攪拌した。水 (50 ml) で希釈し、酸性化後、酢酸エチル (50 ml, 二回) 抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン (1:3) から再結晶して、表題化合物 (88 mg) を無色粉末として得た。

融点 180-182℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl) 計算値: C, 64.14; H, 6.50; N, 5.16. 実測値: C, 63.78; H, 6.47; N, 5.00.

## 【0042】

(参考例4) 4-(ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソブタン酸ベンジル  
【化35】



カルボニルジイミダゾール (30.6 g) を 2-(ブトキシカルボニルアミノ)酢酸 (30 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 懸濁液に室温で添加した。室温で6時間攪拌した後、マロン酸モノベンジルエステルのカリウム塩 (39.6 g) と塩化マグネシウム (16.3 g) をこの混合物に添加した。60℃で1時間攪拌した後、酢酸エチル (300 ml) で希釈した。0.5規定塩酸 (340 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 ml) 並びに飽和食塩水 (300 ml) で洗浄し、無水硫酸

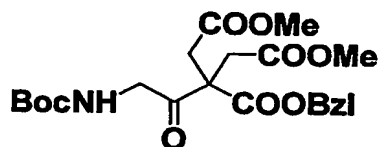
マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより、表題化合物 (44.3 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 3.54 (2H, s), 4.11 (2H, t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 5.18 (2H, s), 7.36 (5H, s).

### 【0043】

(参考例5) 3-ベンジルオキシカルボニル-5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-(メトキシカルボニル) メチル-4-オキソペンタン酸メチル

### 【化36】



プロモ酢酸メチル (49 g) を、参考例4で得られた化合物 (44.3 g)、炭酸カリウム (43 g)、ヨウ化ナトリウム (11 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に添加した。60℃で一夜攪拌した後、酢酸エチル (300 ml) で希釈した。水 (300 ml) 並びに飽和食塩水 (300 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した、残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1 その後 3:1)] にて精製することにより、表題化合物 (61 g) を無色油状物として得た。

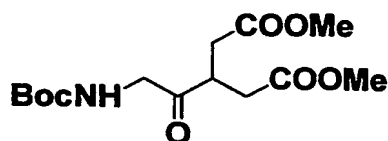
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 3.09 (2H, d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ ), 3.19 (2H, d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ ), 3.59 (6H, s), 4.25 (2H, d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ ), 5.1-5.2 (1H, br), 5.19 (2H, s), 7.34-7.38 (5H, s).

### 【0044】

(参考例6) 5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-(メトキシカルボニル)

ルボニル) メチルー 4-オキソペンタン酸メチル

【化 37】



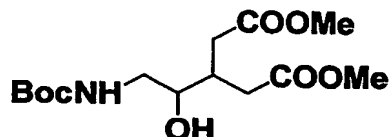
10% パラジウム炭素 (6.0 g) を、参考例 5 で得られた化合物 (61 g, 0.135 mol) の酢酸エチル (600 ml) 溶液に添加し、室温で一夜常圧接触還元を付した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより、表題化合物 (35.8 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 2.48 (2H, dd,  $J = 6.2, 16.8$  Hz), 2.76 (2H, dd,  $J = 8.0, 16.8$  Hz), 3.30-3.45 (1H, m), 3.67 (6H, s), 4.22 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 5.16-5.28 (1H, br).

【0045】

(参考例 7) 5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル) メチルペンタン酸メチル

【化 38】



参考例 6 で得られた化合物 (35.8 g) のメタノール (300 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.5 g) を  $-20^\circ\text{C}$  で添加した。30 分間、 $-20^\circ\text{C}$  で攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を添加して反応を止め、0.6 規定塩酸 (160 ml) を添加した後、酢酸エチル (300 ml, 二回) で抽出した。5% 硫酸水素カリウム水溶液 (200 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) 並

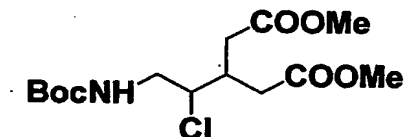
びに飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] にて精製することにより、表題化合物 (32 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 2.36–2.64 (5H, m), 3.05–3.19 (1H, m), 3.29 (1H, ddd,  $J = 3.6, 6.6, 14.2$  Hz), 3.42–3.50 (1H, m), 3.69 (6H, s), 3.70 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 4.98–5.08 (1H, m).

#### 【0046】

(参考例8) 5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-クロロ-3-(メトキシカルボニル) メチルペンタン酸メチル

#### 【化39】



参考例7で得られた化合物 (32 g)、トリフェニルホスフィン (35 g)、四塩化炭素 (26 g)、ピリジン (24 g) 並びにアセトニトリル (300 ml) の混合物を室温で一夜攪拌した。この混合物を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、水 (300 ml)、5% 硫酸水素カリウム水溶液 (300 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 ml) 並びに飽和食塩水 (300 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)] にて精製することにより、表題化合物 (22.6 g) を無色油状物として得た。

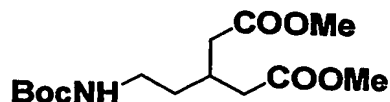
元素分析値 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{Cl}$ ) 計算値: C 1, 10.50. 実測値: C 1, 10.35.

#### 【0047】



(参考例 9) 5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-(メトキシカルボニル) メチルペンタン酸メチル

【化 40】



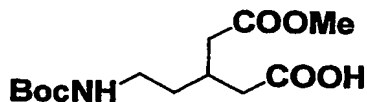
参考例 8 で得られた化合物 (17.8 g)、トリブチルスタナン (30.7 g) および 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (0.87 g) のトルエン (700 ml) 溶液を 110℃ で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1 その後 3:1)] にて精製することにより表題化合物 (15.2 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.52-1.60 (2H, m), 2.40 (5H, s), 3.16 (2H, q,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ), 3.68 (6H, s), 4.65-4.75 (1H, br).

【0048】

(参考例 10) 5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-(メトキシカルボニル) メチルペンタン酸

【化 41】



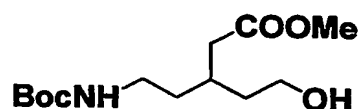
参考例 9 で得られた化合物 (15.1 g)、メタノール (150 ml)、並びに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (49 ml) の混合物を 60℃ で 30 分間攪拌した。この混合物を水 (200 ml) で希釈し、1 規定塩酸で中和した後、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮すると、表題化合物 (14.1 g) を無色油状物として得た。

MS (m/z) 290 (MH<sup>+</sup>).

【0049】

(参考例11) 5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)ペンタン酸メチル

【化42】



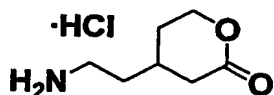
クロロギ酸エチル (3.1 g) を、参考例10で得られた化合物 (7.0 g) とN-メチルモルホリン (2.9 g) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に0℃で滴下した。この混合物を0℃で30分間攪拌し、水素化ホウ素ナトリウム (2.3 g) を添加した。メタノール (70 ml) を-20℃で滴下し、同温度で10分間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を添加して止め、0.2規定塩酸 (250 ml) をこの混合物に添加した後、酢酸エチル (150 ml、二回) で抽出した。飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 後酢酸エチル] にて精製することにより表題化合物 (3.6 g) を無色油状物として得た。

元素分析値 (C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>) 計算値: C, 56.71; H, 9.15; N, 5.09. 実測値: C, 56.72; H, 8.95; N, 5.19.

【0050】

(参考例12) 4-(2-アミノエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン 塩酸塩

【化43】



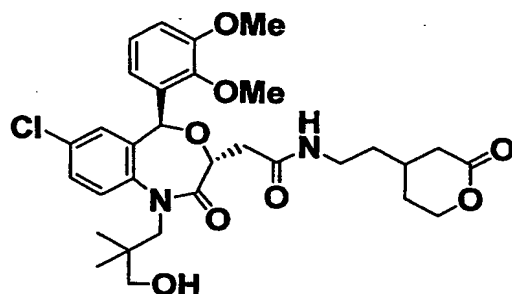
4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 (15 ml) を、参考例11で得られた化合物 (3.6 g) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に0℃で添加した。室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去すると表題化合物 (2.1 g) が無色粉末として得られた。

融点 139-142℃. 元素分析値 ( $C_7H_{13}NO_2 \cdot HCl$ ) 計算値:  
C, 46.80; H, 7.86; N, 7.80. 実測値: C,  
46.51; H, 7.91; N, 7.55.

# 【0051】

(参考例13) 2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]-N-[2-(2-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]アセトアミド

# 【化44】



(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (5.3 g) と参考例12で得られた化合物 (2.0 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (53 ml) 溶液にシアノりん酸ジエチル (2.0 g) を0℃で添加し、次いでトリエチルアミン (2.5 g) を添加した。この混合物を0℃で10分間攪拌し、水 (100 ml) で希釈した。酢酸エチル (100 ml、3回) 抽出し、0.01規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)、5% 硫酸水素カリウム水溶液 (100 ml)、飽和炭酸水素

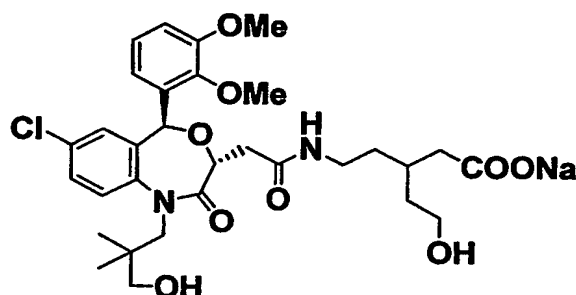
ナトリウム水溶液 (100 ml) 並びに飽和食塩水 (100 ml) で洗淨した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶して表題化合物 (5.8 g) を無色粉末として得た。

融点 203-205℃. 元素分析値 ( $C_{31}H_{39}N_2O_8Cl$ ) 計算値: C, 61.74; H, 6.52; N, 4.64. 実測値: C, 61.34; H, 6.51; N, 4.48.

### 【0052】

(参考例14) 5-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-(2-ヒドロキシエチル)ペンタン酸ナトリウム

### 【化45】



参考例13で得られた化合物 (7.8 g)、エタノール (70 ml) 並びに1規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 ml) の混合物を60℃で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去すると表題化合物 (8.3 g) が無色非結晶状固体として得られた。

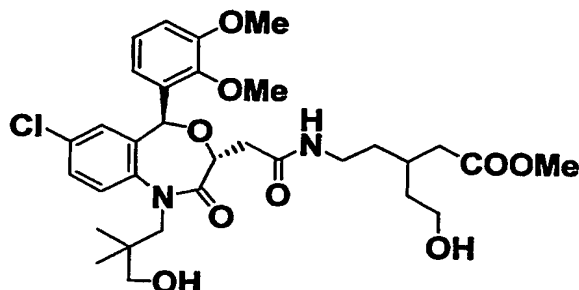
元素分析値 ( $C_{31}H_{40}N_2O_9ClNa$ ) 計算値: C, 56.32; H, 6.40; N, 4.24. 実測値: C, 56.04; H, 6.44; N, 4.10.

### 【0053】

(参考例15) 5-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]-3-(2-ヒドロキシエチル)ペンタン酸ナトリウム

2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル  
]アセチル]アミノ]-3-(2-ヒドロキシエチル)ペンタン酸メチル

【化46】



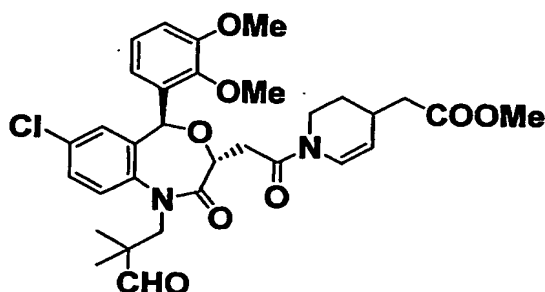
参考例14で得られた化合物 (8.3 g)、ヨードメタン (2.5 g) 並びにN,N-ジメチルホルムアミド (85 ml) の混合物を室温で20分間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液 (300 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) 並びに飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮したところ表題化合物 (8.2 g) が無色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.64 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.45-1.61 (4H, m), 1.95-2.30 (1H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 2.64 (1H, dd,  $J = 5.8, 14.2$  Hz), 2.86 (1H, dd,  $J = 7.2, 14.2$  Hz), 3.15 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz), 3.25-3.38 (2H, m), 3.39 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 3.58-3.72 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.18-4.23 (1H, m), 4.38-4.50 (2H, m), 6.12-6.24 (1H, br), 6.15 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.97-7.36 (5H, m).

【0054】

(実施例5) 1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2-ホルミル-2-メチルプロピル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸メチル

【化47】



ピリジン-三酸化硫黄複合体 (6.4 g) のジメチルスルホキシド (13 ml) 懸濁液を、参考例15で得られた化合物 (8.2 g) とトリエチルアミン (4.1 g) の塩化メチレン (85 ml) 溶液に0℃で添加し、1時間室温で攪拌した後、酢酸エチル (400 ml) で希釈した。この溶液を水 (200 ml、三回) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (85 ml) に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物 (0.23 g) をこの溶液に添加した。室温で30分間攪拌した後、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、並びに飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン (1:1 その後 2:1)] にて精製することにより表題化合物 (4.85 g) を無色非結晶状固体として得た。

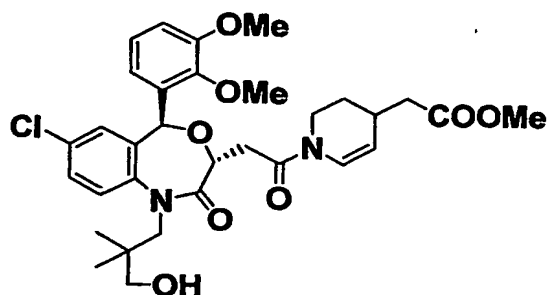
元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Cl) 計算値: C, 62.69; H, 6.08; N, 4.57. 実測値: C, 62.63; H, 6.23; N, 4.45.

【0055】

(実施例6) 1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシ

フェニル) - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸メチル

【化48】



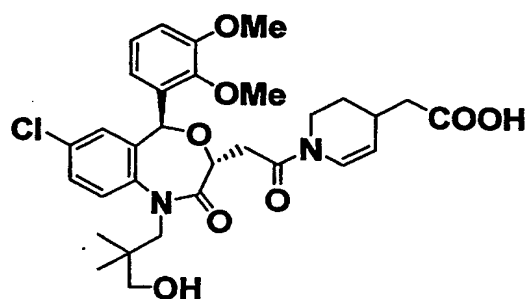
実施例5で得られた化合物 (5.33 g) のメタノール (60 ml) 溶液に0℃で水素化ホウ素ナトリウム (0.35 g) を添加した。0℃で30分間攪拌した後、反応を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を添加して止め、0.1規定塩酸 (92 ml) を添加した後、酢酸エチル (100 ml、二回) で抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 並びに飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:2)] にて精製することにより表題化合物 (4.7 g) を無色非結晶状固体として得た。

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Cl) 計算値: C, 62.48; H, 6.39; N, 4.55. 実測値: C, 62.64; H, 6.38; N, 4.30.

【0056】

(実施例7) 1- [[ (3R, 5S) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸

## 【化 4 9】



実施例 6 で得られた化合物 (5.2 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) 並びにメタノール (50 ml) の混合物を 50℃ で 30 分間攪拌した。この混合物を水 (100 ml) で希釈し、1 規定塩酸 (10 ml) を添加して酸性化した後、酢酸エチル (100 ml、二回) で抽出した。この溶液を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶してジアステレオマーの混合物である表題化合物 (3.2 g) を無色粉末として得た。

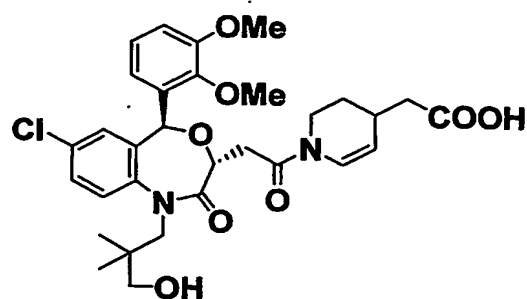
融点 180-182℃。元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Cl) 計算値: C, 61.94; H, 6.20; N, 4.66. 実測値: C, 61.58; H, 6.14; N, 4.60.

## 【0057】

(実施例 8 及び 9) 1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸



## 【化50】



実施例7で得られたジアステレオマーの混合物 (300 mg) を高速液体クロマトグラフィー (カラム, CHIRALCEL OJ (ダイセル化学工業株式会社製) 50mm ID×500mm L (OJ00CM-JL001); 移動相, ヘキサン/エタノール/トリフロロ酢酸=70/30/0.1; 流速, 60ml/minその後90ml/min; 温度, 30℃; 検出, UV254nm) にて分離することにより保持時間の異なる各ジアステレオマーの画分を得た。それぞれの画分にトリエチルアミンを加えて中和し、濃縮した。エタノールを加えて溶解後、0.45μmのフィルターで濾過した。濾液を濃縮し、エタノールを留去した後、濃縮液に水を加えてpH3で結晶を析出させた。桐山ロートで沈殿を濾過捕集することにより、保持時間小のジアステレオマー (124 mg) 並びに保持時間大のジアステレオマー (120 mg) をそれぞれ無色粉末として得た。

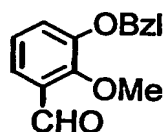
(実施例8) 保持時間小  $[\alpha]_D -233^\circ$  (c=0.17, メタノール)

(実施例9) 保持時間大  $[\alpha]_D -170^\circ$  (c=0.11, メタノール)

## 【0058】

(参考例16) 3-ベンジルオキシ-2-メトキシベンズアルデヒド

## 【化51】



水素化ナトリウム (0.26 g) を 3-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド (1.5 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に添加

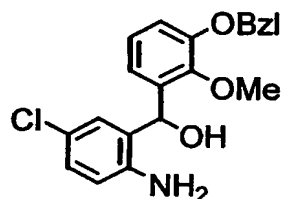
した。この混合物を 0℃ で 10 分間攪拌した後、臭化ベンジル (1.7 g) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、水 (50 ml) を添加した。この混合物から酢酸エチル (50 ml, 2 回) で抽出し、合わせた有機層を水、5% 硫酸水素カリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1)]、次いで酢酸エチル-ヘキサン (1:10) から再結晶することにより表題化合物 (2.1 g) を無色プリズム晶として得た。

融点 77-78℃。元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>) 計算値: C, 74.36; H, 5.82。実測値: C, 74.25; H, 5.82。

【0059】

(参考例 17) 2-アミノ- $\alpha$ -(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)-5-クロロベンジルアルコール

【化 52】



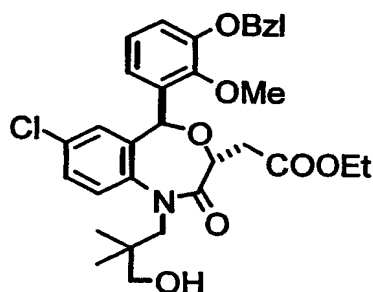
N-(4-クロロフェニル) ピパルアミド (1.75 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を窒素気流下 78℃ に冷却し、1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (19 ml) を滴下した。室温で 3 時間攪拌した後、0℃ に冷却し、参考例 16 で得られた化合物 (2.0 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液を添加した。これを室温で 1 時間攪拌後、酢酸エチル (100 ml) で希釈し、水を加えた後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣と水酸化ナトリウム (2.75 g) のエタノール (55 ml) 溶液を 3 時間加熱還流したこの混合物を減圧下濃縮し、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン (1:3)] にて精製し表題化合物 (1.58 g) を無色粉末として得た。

元素分析値 ( $C_{21}H_{20}NO_3 \cdot 0.5H_2O$ ) 計算値: C, 66.58; H, 5.59; N, 3.70. 実測値: C, 66.55; H, 5.49; N, 3.54.

【0060】

(参考例18) (3, 5-*trans*)-5-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチル

【化53】



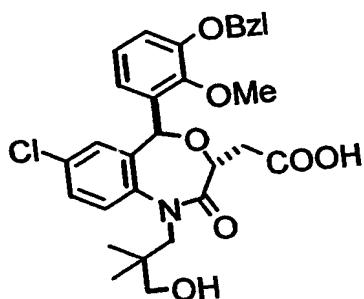
4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.2 ml) を参考例17で得られた化合物 (3.0 g) と 3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピオンアルデヒド (1.2 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に添加した。室温で2時間攪拌した後、4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 (2.4 ml) をこの溶液に添加し、次いで水素化ホウ素ナトリウム (0.56 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液を0℃で添加した。0℃で1時間攪拌した後、水 (9 ml) と1 N水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を添加した。これを室温で2時間攪拌した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (13 ml) を添加し、塩化フマル酸モノエチル (2.1 g) の酢酸エチル (5 ml) 溶液を0℃で添加した。0℃で1時間攪拌した後、有機層を0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液並びに飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (1.3 ml) を添加した。この混合物を24時間攪拌し、生じた沈殿

取し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄すると表題化合物 (2.89 g) が無色粉末として得られた。  
 点 197-199℃. 元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>7</sub>Cl) 計算値: C, 65.03; H, 6.23; N, 2.41. 実測値: C, 65.88; H, 6.1; N, 2.30.

【0061】

(参考例 19) (3, 5-*trans*)-5-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸

【化 54】



参考例 18 で得られた化合物 (2.8 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、並びにエタノール (30 ml) の混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を酸性化し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:5) から再結晶することにより表題化合物 (2.2 g) を無色粉末として得た。

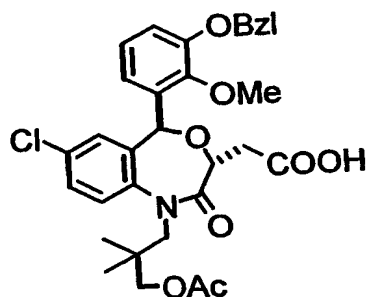
融点 230-231℃. 元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>7</sub>Cl · 0.2 H<sub>2</sub>O) 計算値: C, 64.62; H, 5.86; N, 2.51. 実測値: C, 64.53; H, 5.69; N, 2.38.

【0062】

(参考例 20) (3, 5-*trans*)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-5-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)-7-クロ

ロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸

【化55】



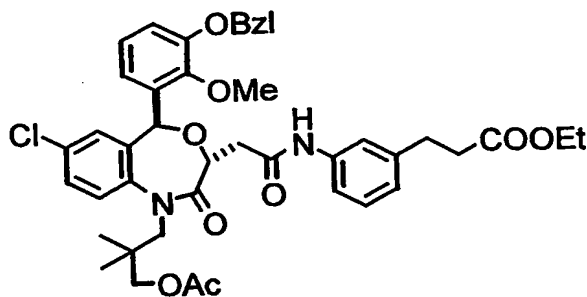
参考例19で得られた化合物(2.1g)、ピリジン(1.3g)の酢酸エチル(20ml) 溶液に塩化アセチル(1.0g)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(20ml) を反応混合物に添加した。これを室温で3時間攪拌し、酢酸エチル(50ml, 2回)で抽出した。全有機層を1規定塩酸(1.3ml)と飽和食塩水で洗浄し(2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶することにより表題化合物(1.6g)を無色粉末として得た。

融点130-131℃。元素分析値(C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>8</sub>Cl) 計算値: C, 64.48; H, 5.75; N, 2.35。実測値: C, 64.30; H, 5.85; N, 2.27。

【0063】

(参考例21) 3-[3-(2-[(3, 5-trans)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-5-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル(アミノ)フェニル]プロピオン酸エチル

【化 5 6】



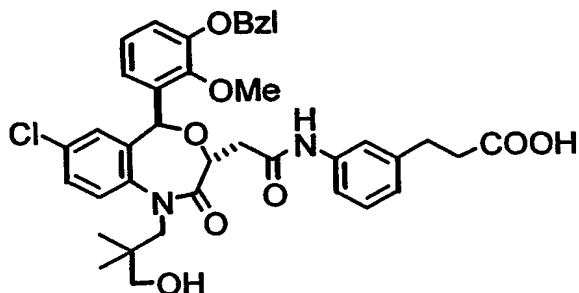
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.71 g) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.57 g) を 0℃ で、参考例 20 で得られた化合物 (1.5 g)、3-(3-アミノフェニル)プロピオン酸エチル塩酸塩 (0.62 g) と トリエチルアミン (0.27 g) の アセトニトリル (20 ml) 溶液に添加した。室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、並びに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] にて精製することにより表題化合物 (1.51 g) を無色非結晶状粉末として得た。

元素分析値 ( $C_{43}H_{47}N_2O_8 \cdot 0.3H_2O$ ) 計算値: C, 66.50; H, 6.17; N, 3.60. 実測値: C, 66.50; H, 6.18; N, 3.38.

【 0 0 6 4 】

(参考例 22) 3-[3-(2-[(3, 5-*trans*)-5-(3-ベン  
ジルオキシ-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒ  
ドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,  
1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル(アミノ)フェニル]プロピオン  
酸

## 【化57】



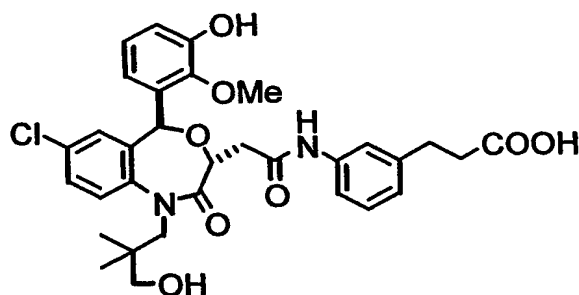
参考例21で得られた化合物(1.4g)、エタノール(15ml)と1規定水酸化ナトリウム水溶液(4ml)の混合物を60℃で30分間攪拌した。反応液を水(60ml)で希釈し、酸性化後、酢酸エチル(50ml、3回)で抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から再結晶することにより表題化合物(1.15g)を無色針状晶として得た。

融点124-125℃。元素分析値(C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Cl·0.1H<sub>2</sub>O)計算値:C, 66.63; H, 5.91; N, 3.98。実測値:C, 66.96; H, 6.31; N, 3.67。

## 【0065】

(参考例23) 3-[3-(1,2-[(3,5-*trans*)-7-クロロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-5-(3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ)フェニル]プロピオン酸

## 【化58】



10%パラジウム炭素(0.7g)を参考例22で得られた化合物(1.0g

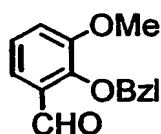
) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に添加した。5時間室温で接触還元<sup>す</sup>付した後、触媒をろ過して除いた。ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エ<sup>す</sup>ことにより表題化合物 (0.64 g) を無色粉末として得た。

融点 220-222℃。元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Cl) 計算値: C, 62.90; H, 5.77; N, 4.58。実測値: C, 62.65; H, 5.72; N, 4.44。

【0066】

(参考例 24) 2-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド

【化59】



水素化ナトリウム (0.8 g) を o-バニリン (5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に添加した。0℃で30分間攪拌した後、塩化ベンジル (4.2 g) を添加した。室温で一夜攪拌した後、水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml, 2回) で抽出した。全有機層を水、5%硫酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (3:1)] にて精製することにより表題化合物 (7.8 g) を淡黄色油状物として得た。

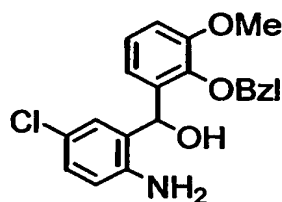
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.94 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.08-7.41 (8H, m), 10.23 (1H, s)。

【0067】

(参考例 25) 2-アミノ-α-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-5-クロロベンジルアルコール



## 【化 60】



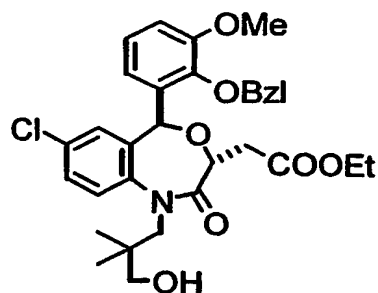
N-(4-クロロフェニル)ピバルアミド (2.6 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を窒素気流下 -78℃ に冷却し、1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (19 ml) を滴下した。室温で3時間攪拌した後、反応液を0℃に冷却し、参考例24で得られた化合物 (3.0 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチル (100 ml) で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣と水酸化ナトリウム (2.75 g) のエタノール (55 ml) 溶液を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン (1:3)] にて精製することにより表題化合物 (2.8 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 5.04 (1H, d,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 5.11 (1H, d,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 5.82 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.78-7.41 (10H, m).

## 【0068】

(参考例26) (3, 5-trans)-5-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチル

## 【化61】



4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.17 ml) を参考例 25 で得られた化合物 (2.5 g) と 3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオンアルデヒド (0.97 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に添加した。室温で 2 時間攪拌した後、この溶液を 0℃ に冷却し、4 規定塩化水素の酢酸エチル (2.0 ml)、次いで水素化ホウ素ナトリウム (0.28 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液を添加した。1 時間 0℃ で攪拌した後、水 (9 ml) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を添加した。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機層を分離し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した後、全有機層を飽和食塩水で洗浄した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (13 ml) を加え、氷冷下で塩化フマル酸モノエチル (1.7 g) の酢酸エチル (5 ml) 溶液を添加した。0℃ で 1 時間攪拌した後有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (1.0 ml) を添加して室温で 24 時間攪拌した。沈殿をろ取り、Et<sub>2</sub>O で洗浄して表題化合物 (1.1 g) を無色粉末として得た。

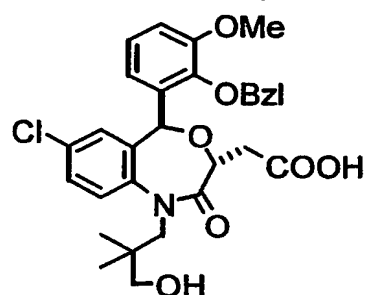
融点 157-158℃. 元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>7</sub>Cl) 計算値: C, 66.03; H, 6.23; N, 2.41. 実測値: C, 65.87; H, 5.96; N, 2.16.

## 【0069】

(参考例 27) (3,5-trans)-5-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-7-クロロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピ

ン-3-酢酸

【化62】



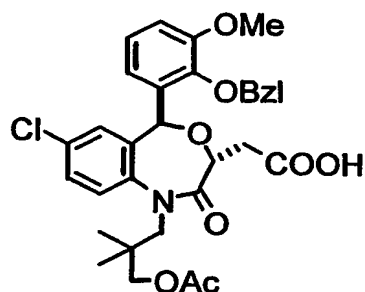
参考例26で得られた化合物(1.0g)と1規定水酸化ナトリウム水溶液(4ml)のエタノール(10ml)溶液を60℃で3時間攪拌した。反応混合物を酸性化後、酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。全有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で結晶化して表題化合物(0.66g)を無色粉末として得た。

融点152-154℃. 元素分析値(C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>7</sub>Cl·0.5H<sub>2</sub>O)  
計算値: C, 64.00; H, 5.91; N, 2.49. 実測値: C, 64.13; H, 5.64; N, 2.24.

【0070】

(参考例28) (3,5-trans)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-7-クロロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸

【化63】



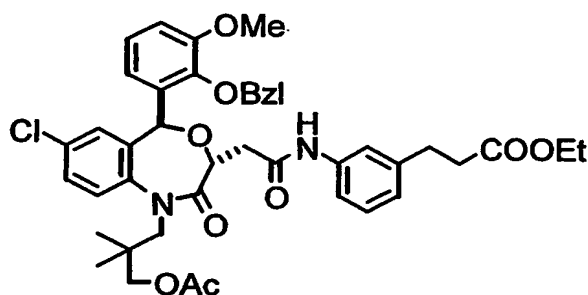
参考例 27 で得られた化合物 (0.58 g) とピリジン (0.61 g) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に塩化アセチル (0.47 g) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、水 (8 ml) を加えて室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチル (50 ml) で 2 回抽出し、全抽出液を 1 規定塩酸 (8 ml) と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から再結晶して表題化合物 (0.55 g) を無色プリズム晶として得た。

融点 202-203℃. 元素分析値 ( $C_{32}H_{34}NO_8Cl$ ) 計算値: C, 64.48; H, 5.75; N, 2.35. 実測値: C, 64.39; H, 5.66; N, 2.07.

# 【0071】

(参考例 29) 3-[3-(1-[3,5-trans)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-7-クロロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸エチル

## 【化 64】



1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.22 g) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.18 g) を 0℃ で、参考例 28 で得られた化合物 (0.46 g)、3-(3-アミノフェニル)プロピオン酸エチル塩酸塩 (0.20 g) とトリエチルアミン (86 mg) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に添加した。室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウ

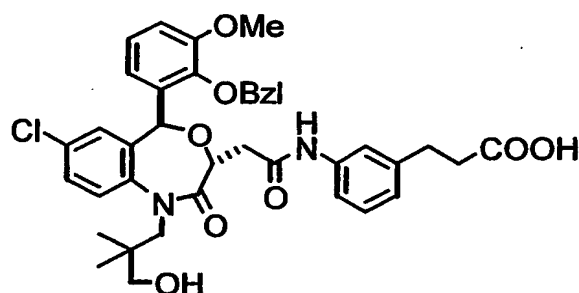
ム水溶液、並びに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（2：1）〕にて精製することにより表題化合物（0.44 g）を無色非結晶状粉末として得た。

元素分析値（ $C_{43}H_{47}N_2O_8Cl$ ）計算値：C, 66.96；H, 6.14；N, 3.63. 実測値：C, 66.74；H, 6.35；N, 3.51.

### 【0072】

（参考例30）3-〔3-〔2-〔（3,5-*trans*）-5-（2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル）-7-クロロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-（3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル）-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕アミノ〕フェニル〕プロピオン酸

### 【化65】

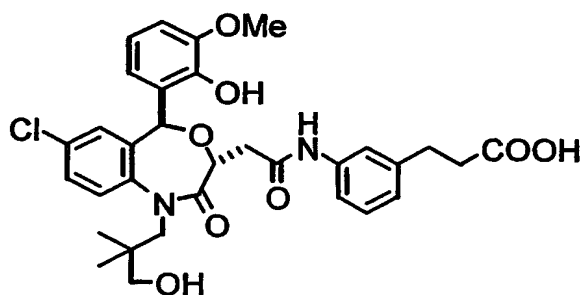


参考例29で得られた化合物（0.35 g）、エタノール（4 ml）と1規定水酸化ナトリウム水溶液（1 ml）の混合物を60℃で30分間攪拌した。反応液を水（60 ml）で希釈し、酸性化後、酢酸エチル（50 ml, 3回）で抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン（1：1）から再結晶することにより表題化合物（0.23 g）を無色針状晶として得た。

融点160-161℃. 元素分析値（ $C_{39}H_{41}N_2O_8Cl$ ）計算値：C, 66.80；H, 5.89；N, 4.00. 実測値：C, 66.57；H, 5.92；N, 3.90.

### 【0073】

(参考例 31) 3-[3-(2-[3,5-*trans*)-7-クロロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-5-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル(アミノ)フェニル]プロピオン酸  
【化 66】



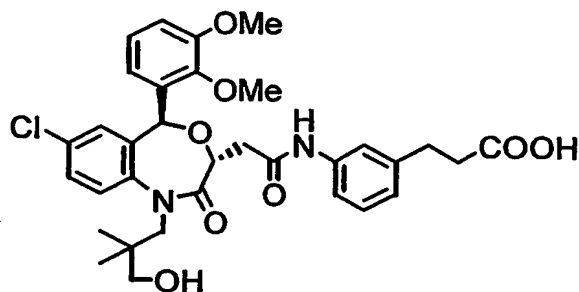
10%パラジウム炭素(0.05g)を参考例30で得られた化合物(0.15g)の酢酸エチル(5ml)溶液に添加した。5時間室温で接触還元が付した後、触媒をろ過して除いた。ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から再結晶することにより表題化合物(0.64g)を無色粉末として得た。

融点147-148℃。元素分析値(C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Cl)計算値:C, 62.90; H, 5.77; N, 4.58。実測値:C, 62.70; H, 6.08; N, 4.21。

#### 【0074】

(参考例 32) 3-[3-(2-[3*R*, 5*S*)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル(アミノ)フェニル]プロピオン酸

## 【化 67】



特開 2002-80468 号公報の実施例 35 に記載の方法で得られた表題化合物 (40 g) の結晶をアセトニトリル (400 ml) に溶解した。直ちに結晶が析出した。室温で 2 時間攪拌後、結晶をろ取した。アセトニトリル (120 ml) で洗浄し、50℃で 6 時間、100℃で 12 時間減圧乾燥して帯黄褐色結晶の表題化合物 (37.2 g) を得た。融点 148-154℃。

## 【0075】

## 製剤例

式 (I)、(VIII) および (IX) の化合物を有効成分として含有する高脂血症の予防・治療剤は、例えば、次の様な処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分 (添加物) は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

## 1. カプセル剤

(1) 1-[[[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸

10 mg

(2) ラクトース

90 mg

(3) 微結晶セルロース

70 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム

10 mg

1 カプセル 180mg

(1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 【0076】

## 2-1. 錠剤1

流動層造粒乾燥機 (FD-5S、(株)パウレック) 中で、化合物A 120.8g、乳糖2517.0gおよびコーンスターチ720.0gを均一に混合後、機内でポビドン (PVP) 108.0gおよび黄色三二酸化鉄2.52gを溶解、分散した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。

得られる造粒物を、パワーミル粉砕機 (P-3、昭和化学機械工作所) を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。

これら造粒～整粒工程を2回繰り返し、得られる整粒末5086.0gにクロスカルメロースナトリウム158.4gとステアリン酸マグネシウム35.2gを加え、タンブラー混合機 (TM-15S、昭和化学機械工作所製) で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機 (コレクト19K、菊水製作所) で9.5mmφの杵を用いて重量300mgで打錠 (打錠圧8KN/杵) し、錠剤15000錠を得た。

化合物A: 1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸

錠剤処方 (1錠当たりの組成):

| 組 成                | 配合量 (mg) |
|--------------------|----------|
| (1) 化合物A           | 10.00    |
| (2) 乳糖             | 209.79   |
| (3) トウモロコシデンプン     | 60.00    |
| (4) クロスカルメロースナトリウム | 9.00     |
| (5) ポビドン           | 9.00     |



|                  |            |
|------------------|------------|
| (6) 黄色三二酸化鉄      | 0. 2 1     |
| (7) ステアリン酸マグネシウム | 2. 0 0     |
| 合計               | 3 0 0. 0 0 |

【0077】

## 2-2. 錠剤2

## [コーティング剤の製造]

精製水27000gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(TC-5)2244.0gおよびマクロゴール6000450.0gを溶解した。得られる溶液に酸化チタン300.0g、三二酸化鉄6.0gを分散させ、被覆剤を製造した。

## [裸錠の製造]

流動層造粒乾燥機(FD-S2、(株)パウレック)中で、化合物B1083.0g、乳糖8119.0gおよびコーンスターチ2580.0gを均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)387.0gを溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。

得られる造粒物を、パワーミル粉碎機(P-3、昭和化学機械工作所)を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。

これら造粒～整粒工程を2回繰り返し、得られる整粒末20380.0gにカルメロースカルシウム1080.0gとステアリン酸マグネシウム144.0gを加え、タンブラー混合機(TM-60、昭和化学機械工作所製)で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機(アクエリアス36K、菊水製作所)で9.5mmφの杵を用いて重量300mgで打錠(打錠圧17KN/杵)し、裸錠とした。

## [フィルムコーティング錠の製造]

得られる裸錠に、ハイコーターコーティング機(HCF-100F、フロイント製)中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物B25mgを含有する下記処方フィルムコーティング錠、60000錠を得た。

化合物B: 1-[[ (3R, 5S) -1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプ

ロピル) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-1  
 , 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチ  
 ル] ピペリジン-4-酢酸

錠剤処方 (1錠当たりの組成) :

| 組 成                | 配合量 (mg) |
|--------------------|----------|
| (1) 化合物 B          | 25.0     |
| (2) 乳糖             | 189.0    |
| (3) トウモロコシデンプン     | 60.0     |
| (4) カルメロースカルシウム    | 15.0     |
| (5) ヒドロキシプロピルセルロース | 9.0      |
| (6) ステアリン酸マグネシウム   | 2.0      |
| 合計 (裸錠)            | 300.0    |

フィルム錠剤処方 (1錠当たりの組成) :

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| (1) 裸錠                     | 300.0 |
| (フィルム成分)                   |       |
| (2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 | 7.48  |
| (3) マクロゴール 6000            | 1.5   |
| (4) 酸化チタン                  | 1.0   |
| (5) 三二酸化鉄                  | 0.02  |
| 合計                         | 310.0 |

【0078】

## 2-3. 錠剤 3

[コーティング剤の製造]

精製水 27000 g にヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5) 2244.0 g およびマクロゴール 6000 450.0 g を溶解した。得られる溶液に酸化チタン 300.0 g、三二酸化鉄 6.0 g を分散させ、被覆剤を製造した。

[裸錠の製造]

流動層造粒乾燥機 (FD-S 2、(株)パウレック) 中で、化合物 B 4331.0 g、乳糖 4871.0 g およびコーンスターチ 2580.0 g を均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 387.0 g を溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。

得られる造粒物を、パワーミル粉碎機 (P-3、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mm  $\phi$  パンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。

これら造粒～整粒工程を 2 回繰り返し、得られる整粒末 20380.0 g にカルメロースカルシウム 1080.0 g とステアリン酸マグネシウム 144.0 g を加え、タンブラー混合機 (TM-60、昭和化学機械工作所製) で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機 (アクエリアス 36 K、菊水製作所) で 9.5 mm  $\phi$  の杵を用いて重量 300 mg で打錠 (打錠圧 17 KN/杵) し、裸錠とした。

#### [フィルムコーティング錠の製造]

得られる裸錠に、ハイコーターコーティング機 (HCF-100F、フロイント製) 中で前記被覆剤を噴霧し、1 錠当たり化合物 B 100 mg を含有する下記処方 of フィルムコーティング錠、60000 錠を得た。

錠剤処方 (1 錠当たりの組成) :

| 組 成                | 配合量 (mg) |
|--------------------|----------|
| (1) 化合物 B          | 100.0    |
| (2) 乳糖             | 114.0    |
| (3) トウモロコシデンプン     | 60.0     |
| (4) カルメロースカルシウム    | 15.0     |
| (5) ヒドロキシプロピルセルロース | 9.0      |
| (6) ステアリン酸マグネシウム   | 2.0      |
| 合計 (裸錠)            | 300.0    |

フィルム錠処方 (1 錠当たりの組成) :

|          |       |
|----------|-------|
| (1) 裸錠   | 300.0 |
| (フィルム成分) |       |

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| (2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 | 7.48  |
| (3) マクロゴール 6000            | 1.5   |
| (4) 酸化チタン                  | 1.0   |
| (5) 三二酸化鉄                  | 0.02  |
| 合計                         | 310.0 |

【0079】

## 2-4. 錠剤 4

流動層造粒乾燥機 (FD-5S、(株)パウレック) 中で、化合物 C 12.08 g、乳糖 2625.0 g およびコーンスターチ 720.0 g を均一に混合後、機内でポビドン (PVP) 108.0 g および黄色三二酸化鉄 2.52 g を溶解、分散した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。

得られる造粒物を、パワーミル粉碎機 (P-3、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mm φ パンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。

これら造粒～整粒工程を 2 回繰り返し、得られる整粒末 5086.0 g にクロスカルメロースナトリウム 158.4 g とステアリン酸マグネシウム 35.2 g を加え、タンブラー混合機 (TM-15S、昭和化学機械工作所製) で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機 (コレクト 19K、菊水製作所) で 9.5 mm φ の杵を用いて重量 300 mg で打錠 (打錠圧 8 KN/杵) し、錠剤 15000 錠を得た。

化合物 C: 3-[3-( {2-[ (3R, 5S) -7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) -1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル} アミノ) フェニル] プロピオン酸

錠剤処方 (1 錠当たりの組成) :

| 組 成       | 配合量 (mg) |
|-----------|----------|
| (1) 化合物 C | 1.00     |
| (2) 乳糖    | 218.79   |

|                    |        |
|--------------------|--------|
| (3) トウモロコシデンプン     | 60.00  |
| (4) クロスカルメロースナトリウム | 9.00   |
| (5) ポビドン           | 9.00   |
| (6) 黄色三二酸化鉄        | 0.21   |
| (7) ステアリン酸マグネシウム   | 2.00   |
| 合計                 | 300.00 |

【0080】

## 2-5. 錠剤5

流動層造粒乾燥機 (FD-5S、(株)パウレック) 中で、化合物C 120.8g、乳糖2517.0gおよびコーンスターチ720.0gを均一に混合後、機内でポビドン (PVP) 108.0gおよび黄色三二酸化鉄2.52gを溶解、分散した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。

得られる造粒物を、パワーミル粉碎機 (P-3、昭和化学機械工作所) を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。

これら造粒～整粒工程を2回繰り返し、得られる整粒末5086.0gにクロスカルメロースナトリウム158.4gとステアリン酸マグネシウム35.2gを加え、タンブラー混合機 (TM-15S、昭和化学機械工作所製) で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機 (コレクト19K、菊水製作所) で9.5mmφの杵を用いて重量300mgで打錠 (打錠圧8KN/杵) し、錠剤15000錠を得た。

錠剤処方 (1錠当たりの組成) :

| 組 成                | 配合量 (mg) |
|--------------------|----------|
| (1) 化合物C           | 10.00    |
| (2) 乳糖             | 209.79   |
| (3) トウモロコシデンプン     | 60.00    |
| (4) クロスカルメロースナトリウム | 9.00     |
| (5) ポビドン           | 9.00     |
| (6) 黄色三二酸化鉄        | 0.21     |

(7) ステアリン酸マグネシウム

2.00

合計

300.00

【0081】

## 2-6. 錠剤6

流動層造粒乾燥機 (FD-5S、(株)パウレック) 中で、化合物C 1208.0g、乳糖1429.0gおよびコーンスターチ720.0gを均一に混合後、機内でポビドン (PVP) 108.0gおよび黄色三二酸化鉄2.52gを溶解、分散した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。

得られる造粒物を、パワーミル粉碎機 (P-3、昭和化学機械工作所) を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。

これら造粒～整粒工程を2回繰り返し、得られる整粒末5086.0gにクロスカルメロースナトリウム158.4gとステアリン酸マグネシウム35.2gを加え、タンブラー混合機 (TM-15S、昭和化学機械工作所製) で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機 (コレクト19K、菊水製作所) で9.5mmφの杵を用いて重量300mgで打錠 (打錠圧8KN/杵) し、錠剤15000錠を得た。

錠剤処方 (1錠当たりの組成) :

| 組 成                | 配合量 (mg) |
|--------------------|----------|
| (1) 化合物C           | 100.00   |
| (2) 乳糖             | 119.79   |
| (3) トウモロコシデンプン     | 60.00    |
| (4) クロスカルメロースナトリウム | 9.00     |
| (5) ポビドン           | 9.00     |
| (6) 黄色三二酸化鉄        | 0.21     |
| (7) ステアリン酸マグネシウム   | 2.00     |
| 合計                 | 300.00   |

【0082】

## 2-7. 錠剤7

流動層造粒乾燥機 (FD-5S、(株)パウレック) 中で、化合物D 120.8g、乳糖2517.0gおよびコーンスターチ720.0gを均一に混合後、機内でポビドン (PVP) 108.0gおよび黄色三二酸化鉄2.52gを溶解、分散した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。

得られる造粒物を、パワーミル粉碎機 (P-3、昭和化学機械工作所) を用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。

これら造粒～整粒工程を2回繰返し、得られる整粒末5086.0gにクロスカルメロースナトリウム158.4gとステアリン酸マグネシウム35.2gを加え、タンブラー混合機 (TM-15S、昭和化学機械工作所製) で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機 (コレクト19K、菊水製作所) で9.5mmφの杵を用いて重量300mgで打錠 (打錠圧8KN/杵) し、錠剤15000錠を得た。

化合物D: 1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-酢酸

錠剤処方 (1錠当たりの組成):

| 組 成                | 配合量 (mg) |
|--------------------|----------|
| (1) 化合物D           | 10.00    |
| (2) 乳糖             | 209.79   |
| (3) トウモロコシデンプン     | 60.00    |
| (4) クロスカルメロースナトリウム | 9.00     |
| (5) ポビドン           | 9.00     |
| (6) 黄色三二酸化鉄        | 0.21     |
| (7) ステアリン酸マグネシウム   | 2.00     |
| 合計                 | 300.00   |

【0083】

2-8. 錠剤8

流動層造粒乾燥機 (FD-5S、(株)パウレック) 中で、化合物 E 120.8 g、乳糖 2517.0 g およびコーンスターチ 720.0 g を均一に混合後、機内でポビドン (PVP) 108.0 g および黄色三二酸化鉄 2.52 g を溶解、分散した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。

得られる造粒物を、パワーミル粉碎機 (P-3、昭和化学機械工作所) を用い、1.5 mm  $\phi$  パンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。

これら造粒～整粒工程を 2 回繰り返し、得られる整粒末 5086.0 g にクロスカルメロースナトリウム 158.4 g とステアリン酸マグネシウム 35.2 g を加え、タンブラー混合機 (TM-15S、昭和化学機械工作所製) で混合して打錠用顆粒とした。得られる顆粒をロータリー打錠機 (コレクト 19K、菊水製作所) で 9.5 mm  $\phi$  の杵を用いて重量 300 mg で打錠 (打錠圧 8 KN/杵) し、錠剤 15000 錠を得た。

化合物 E: 1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン

錠剤処方 (1 錠当たりの組成):

| 組 成                | 配合量 (mg) |
|--------------------|----------|
| (1) 化合物 E          | 10.00    |
| (2) 乳糖             | 209.79   |
| (3) トウモロコシデンプン     | 60.00    |
| (4) クロスカルメロースナトリウム | 9.00     |
| (5) ポビドン           | 9.00     |
| (6) 黄色三二酸化鉄        | 0.21     |
| (7) ステアリン酸マグネシウム   | 2.00     |
| 合計                 | 300.00   |

【0084】

### 3. 注射剤



(1) 1-[[ (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-酢酸

10mg

(2) イノシット

100mg

(3) ベンジルアルコール

20mg

1アンプル

130mg

(1), (2), (3) を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

【0085】

#### 実験例1

#### スクアレン合成酵素阻害活性測定法

スクアレン合成酵素阻害活性は後述の調製法に従って得た酵素液を使用して次のように測定された。

すなわち、5  $\mu$ M [1-<sup>3</sup>H] ファルネシルピロリン酸 (比活性25  $\mu$ Ci/mole)、1mMのNADPH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸)、5mMのMgCl<sub>2</sub>、6mMのグルタチオン、100mMのリン酸カリウム緩衝液 (pH7.4) 及び被験薬剤 (水溶液又はDMSO溶液として添加) を含む溶液 (全量50  $\mu$ l) に、下記の調製法に従って調製した酵素液 (蛋白質0.8  $\mu$ g) を添加し、37℃で45分間反応させた。150  $\mu$ l のクロロホルム-メタノール (1:2) 混液を添加して反応を停止させ、ついで50  $\mu$ l のクロロホルム及び50  $\mu$ l の3規定水酸化ナトリウム溶液を添加した。スクアレンを主成分とした反応生成物を含むクロロホルム層 (下層) 50  $\mu$ l とトルエン系液体シンチレータ3mlを混合し、液体シンチレーションカウンターでその放射活性を測定した。

スクアレン合成酵素阻害活性は、クロロホルム層へ取り込まれる放射活性を50%阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>、モル濃度 (M)) で示した。結果を〔表1〕に示す。

## 【0086】

## ヒト酵素液の調製

10%牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地で培養(37℃、5%CO<sub>2</sub>存在下)し、得られたヒト肝癌細胞HepG2(約 $1 \times 10^9$  cells)を10ml氷冷緩衝液[100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)、30mMニコチンアミド、2.5mMのMgCl<sub>2</sub>]に懸濁液、超音波処理(30秒間、2回)によって細胞を破碎した。得られたソニケートより10000×gで20分間(4℃)遠心分離した。得られた上清をさらに105000×gで90分間(4℃)遠心分離し、次いで沈査を氷冷100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)に懸濁後、再度105000×gで90分間(4℃)遠心分離した。これを氷冷100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)に懸濁(蛋白濃度約4mg/ml)し、これを酵素液とした。

〔表1〕

| 化合物番号(実施例番号) | 阻害活性(IC <sub>50</sub> , 10 <sup>-9</sup> M) |
|--------------|---|
| 実施例2         | 110   |
| 実施例3         | 45  |
| 実施例7         | 45  |

上記結果から明らかなように、本発明化合物はすぐれたスクアレン合成酵素阻害活性を有する。

## 【0087】

## 【発明の効果】

本発明の化合物は、スクアレン合成酵素阻害作用、コレステロール低下作用、トリグリセライド低下作用を有し、脂質低下剤として高脂血症の予防・治療剤として有用であり、また動脈硬化症等の予防・治療にも有用である。

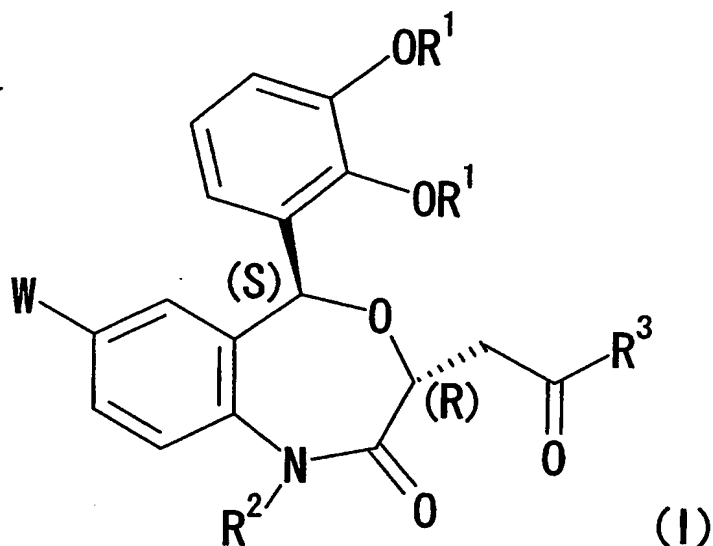
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 スクアレン合成酵素阻害作用などを有し、脂質低下剤、高脂血症の予防・治療剤などとして有用なベンゾオキサゼピン化合物の提供。

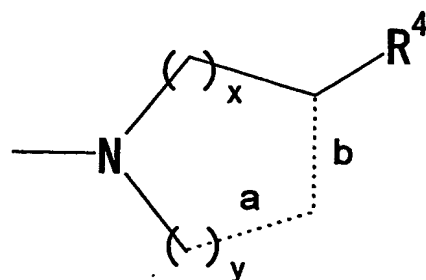
## 【解決手段】 式

## 【化1】



〔式中、Wはハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>はホルミル基および置換されていてもよい水酸基から選ばれる置換基1ないし3個で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、R<sup>3</sup>は式

## 【化2】



〔式中、xは1-3の整数を示し、yは0-2の整数を示し、破線aおよびbは何れか一方が二重結合を示し、他方は一重結合を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または-

$(CH_2)_z-R^6$  [ $R^6$  はエステル化されていてもよいカルボキシ基を示し、 $z$  は 0-3 の整数を示す。] を示す。但し、破線 a が二重結合のとき、 $y$  は 0 でない。] で表される基を示す。] で表わされる化合物またはその塩。

【選択図】 なし。

特願 2 0 0 3 - 0 1 0 1 2 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 9 3 4 ]

1. 変更年月日

1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**